

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Infeções Urinárias recorrentes: relação
hospedeiro-patogeno**

Inês Margarida Alves de Jesus

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Infeções Urinárias recorrentes: relação hospedeiro-patogeno

Inês Margarida Alves de Jesus

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

**Orientador: Professora Associada com Agregação em
Microbiologia, Elsa Maria Ribeiro dos Santos Anes**

2020

Resumo

As infecções urinárias são resultado da invasão e multiplicação de patógenos, maioritariamente bactérias, ao longo do trato urinário. A recorrência destas infecções é um problema bastante comum e preocupante. A população do sexo feminino é o grupo mais afetado por questões anatómicas e fisiológicas.

As mulheres na pós-menopausa são um grupo específico em que as infecções recorrentes estão associadas à diminuição de estrogénios enquanto que nas mulheres em idade fértil, os principais fatores de risco são as relações sexuais frequentes, o uso de espermicidas e múltiplos parceiros sexuais.

As infecções recorrentes têm dois principais mecanismos para patogénese: a ascensão repetida e frequente do agente ou a persistência do mesmo na bexiga. A *Escherichia coli* uropatogénica é o patógeno mais frequente, sendo deste modo o mais bem estudado. Para além deste, microrganismos como a *Klebsiella pneumoniae*, o *Proteus mirabilis* e o *Staphylococcus saprophyticus* poderão causar ITU.

Para que o patógeno possa colonizar o trato urinário, este apresenta fatores de virulência, como adesinas, toxinas, flagelo e mecanismos de captação de ferro.

Embora a terapêutica antibiótica seja a mais eficaz no tratamento de ITU, a resistência dos microrganismos tem vindo a crescer drasticamente. Deste modo, deve-se optar por terapêuticas profiláticas, como é o caso da imunoterapia, dos *Lactobacillus* e dos estrogénios.

As infecções do trato urinário são um problema de saúde pública, onde é importante perceber os potenciais métodos a adotar de modo a prevenir recorrências.

Palavras-chave: Infecções do trato urinário; Recorrência; Fatores de virulência; Tratamento.

Abstract

Urinary tract infections result from the presence of pathogens, bacteria mostly, in the urinary tract. The recurrence of these infections is a very common and worrying problem. The female population is the most affected group by anatomical and physiological issues.

Postmenopausal women are a specific group in which recurrent infections are associated with a decrease in oestrogens whereas, in sexually mature women, the main risk factors are related relationships, use of spermicides and multiple sexual partners.

Recurrent infections have two main mechanisms for pathogenesis: a repeated and frequent ascent of the agent or persistence of the same in the bladder. Uropathogenic *Escherichia coli* is the most frequent pathogen, thus being the most well studied. Besides, microorganisms such as *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Staphylococcus saprophyticus* can cause UTI.

In order to colonize the urinary tract, the pathogen express virulence factors, such as adhesins, toxins, flagella and iron-uptake mechanisms.

Although antibiotic therapy is the most effective in the treatment of UTI, the resistance of microorganisms has been growing dramatically. Therefore, prophylactic therapies should be chosen, such as immunotherapy, *Lactobacillus* and oestrogens.

Urinary tract infections are a public health problem, where is important to adopt potential methods to prevent recurrences.

Keywords: Urinary tract infections; Recurrence; Virulence factors; Treatment.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, não poderia de deixar de agradecer à professora Elsa Anes, por toda a disponibilidade e preocupação durante a realização desta monografia.

Aos meus pais, António e Idalina, que foram um elemento fundamental durante estes cinco anos. Para além de possibilitarem a concretização deste marco, sempre acreditaram em mim e nas minhas capacidades. Obrigada por todo o apoio incondicional e por serem o meu porto de abrigo.

Ao Leonardo, por toda a paciência, pela motivação e tranquilidade transmitida durante a elaboração deste trabalho. Obrigada por acreditares em mim.

À minha tia Paula, que mesmo a milhares de quilómetros de distância, demonstrou ao longo destes cinco anos, uma enorme preocupação para comigo.

Ao meu grupo de amigos do MICEF, por terem sido os meus companheiros durante toda esta caminhada, por serem a minha família lisboeta, por todo o carinho, afeto e entajuda demonstrado.

Aos meus amigos de Torres Novas, que sempre me acompanharam durante todo o meu percurso, que mesmo tendo outras preocupações estiveram lá para ouvirem os meus desabafos.

Aos meus restantes amigos e familiares, pelo carinho e preocupação demonstrado.

Por último, um enorme obrigado à Farmácia Fontes Pereira de Melo, por me terem recebido da melhor maneira e por todo o conhecimento que me transmitiram.

Abreviaturas

ITU: Infecções do trato Urinário, do inglês “Urinary tract infections”

UPEC: *Escherichia coli* uropatogénica, do inglês “Uropathogenic *Escherichia coli*”

UP: Uroplakinas, do inglês “uroplakins”

IBC: Comunidades bacterianas intracelulares, do inglês “Intracellular Bacterial Communities”

Pap: Pili associado à pielonefrite, do inglês “pyelonephritis-associated pili”

Ag 43: Antígeno 43, do inglês “Antigen 43”

CNF1: Fator necrosante citotóxico 1, do inglês “Cytotoxic Necrotizing Factor-1”

LPS: Lipopolissacárido, do inglês “Lipopolysaccharides”

Ig: Imunoglobulina, do inglês “Immunoglobulin”

IL: Interleucina, do inglês “Interleukin”

TNF- α : Fator de necrose tumoral α , do inglês “Tumor necrosis factor α ”

QIR: Reservatórios intracelulares quiescentes, do inglês “Quiescent intracellular reservoirs”

CAUTI: Infecções do trato urinário associadas a cateter, do inglês “Catheter-associated Urinary Tract Infections”

OMS: Organização Mundial de Saúde

MagA: Gene A associado à mucoadesividade, do inglês “mucoviscosity-associated gene A”

CPS: Polissacárido da cápsula, do inglês “Capsule Polysaccharide”

T1P: Pili do tipo 1, do inglês “Type 1 pili”

T3P: Pili do tipo 3, do inglês “Type 3 pili”

MRK: *Klebsiella* resistente à manose “Mannose resistance *Klebsiella*”

MR/P: *Proteus* resistente à manose “Mannose resistance *Proteus*”

UCA: Adesina das células uroepiteliais, do inglês “Uroepithelial cell adhesin”

NAF: Fímbria não aglutinante, do inglês “Nonagglutinating fimbriae”

UCA: Adesina das células uroepiteliais, do inglês “uroepithelial cell adhesin”

PMF: Fímbria do *Proteus mirabilis*, do inglês “*Proteus mirabilis fimbriae*”

ATF: Fímbria da temperatura ambiente, do inglês “Ambient-temperature fimbriae”

HpmA: Hemolisina, do inglês “Hemolysin”

Pta: Aglutinina tóxica do *Proteus*, do inglês “Proteus cytotoxic agglutinin”

Aad: Aminoácido desaminase, do inglês “Amino acid deaminase”

EAU: Associação Europeia de Urologia, do inglês “European Association of Urology”

DGS: Direção Geral de Saúde

Ssp: Lipase associada à superfície, do inglês “surface-associated lípase”

Aas: Autolisina adesina do *Staphylococcus saprophyticus*, do inglês “Autolysin adhesin of *Staphylococcus saprophyticus*”

UafA: Fator A de uro-adesão, do inglês “Uro-adherence factor A”

Sssf: Proteína de superfície F do *Staphylococcus saprophyticus*, do inglês “Surface protein F of *Staphylococcus saprophyticus*”

SdrI: Proteína associada à superfície de ligação ao colagénio, do inglês “Surface-associated collagen-binding protein”

Índice

1.	Infeções do trato urinário	11
2.	Relação hospedeiro-patogeno	13
2.1.	<i>Escherichia coli</i>	13
2.1.1.	Mecanismo de Patogénese	13
2.1.2.	Adesinas	14
2.1.2.1.	Fímbrias do tipo 1	15
2.1.2.2.	Fímbria P	15
2.1.2.3.	Fímbria Curli	15
2.1.2.4.	Adesinas Afa/Dr	16
2.1.2.5.	Fímbria F1C/S	16
2.1.2.6.	Antigénio 43	17
2.1.3.	Flagelo	17
2.1.4.	Toxinas	17
2.1.4.1.	α -Hemolisina	17
2.1.4.2.	Fator Necrosante Cytotóxico 1	18
2.1.5.	Lipopolissacárido	18
2.1.6.	Sistemas de Aquisição de ferro	18
2.1.6.1.	Sideróforos	19
2.1.6.2.	Captação de Heme mediada por recetores	19
2.1.7.	Cápsula	19
2.1.8.	Mecanismos de evasão à resposta imunológica	20
2.1.9.	Comunidades bacterianas intracelulares	20
2.2.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20
2.2.1.	Cápsula	21
2.2.2.	Lipopolissacárido	21
2.2.3.	Fímbrias tipo 1 e 3	22
2.2.4.	Sistema de Aquisição de Ferro	23
2.2.5.	Urease	23
2.3.	<i>Proteus mirabilis</i>	24
2.3.1.	Adesinas	24
2.3.1.1.	MR/P	24

2.3.1.2.	UCA/NAF	25
2.3.1.3.	PMF.....	25
2.3.1.4.	ATF	25
2.3.1.5.	TaaP e AipA	26
2.3.2.	Toxinas	26
2.3.3.	Cápsula	27
2.3.4.	ZapA.....	27
2.3.5.	Sistema de Aquisição de Ferro.....	27
2.3.6.	Flagelo	28
2.3.7.	Urease.....	29
2.4.	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	29
2.4.1.	Adesinas	30
2.4.1.1.	Ssp.....	30
2.4.1.2.	Aas.....	30
2.4.1.3.	UafA	30
2.4.1.4.	SssF	30
2.4.1.5.	SdrI.....	31
2.4.2.	Urease.....	31
2.4.3.	D-serina desaminase.....	31
3.	Resistências antimicrobianas.....	32
4.	Tratamento	33
4.1.	Tratamento Empírico.....	33
4.2.	Tratamento profilático.....	36
4.2.1.	Antibioterapia.....	36
4.2.1.1.	Profilaxia antibiótica contínua e pós-coito.....	36
4.2.1.2.	Profilaxia antibiótica autoinstituída	37
4.2.2.	Mudanças Comportamentais	38
4.2.3.	Probióticos.....	38
4.2.4.	Estrogénios	39
4.2.5.	D-manose	39
4.2.6.	Arandos	41
4.2.7.	Agentes de barreira intestinal	41
4.2.8.	Vacinação	42
5.	Perspetivas de futuro	44

6. Conclusão	45
7. Referências Bibliográficas	47

Índice de Figuras

Figura 1. Relação entre a diminuição dos níveis de estrogénio com o aumento de risco para infecções do trato urinário em mulheres pós-menopausa	12
Figura 2. Ciclo “Swarming” do bacilo <i>Proteus</i> na presença de um meio sólido de crescimento.	28
Figura 3. Ligação da D-manose à FimH.	40

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Fatores que predisõem as infecções do trato urinário consoante o grupo populacional a que pertencem	12
Tabela 2 - Antibiótico e a sua respetiva posologia consoante a população alvo do tratamento empírico para infecções do trato urinário agudas, da comunidade	35
Tabela 3 - Antibióticos e posologias correspondentes, segundo a European Association of Urology, para antibioterapia continua e pós-coito	37

1. Infecções do trato urinário

As infecções do trato urinário (ITU) são causadas pela presença de patógenos, maioritariamente bactérias, e são das infecções mais frequentes em todo o mundo (1,2). Consoante o local que estes patógenos infetam, podemos diferenciar entre cistite (trato urinário baixo) ou pielonefrite (trato urinário alto). Clinicamente, podem ainda ser classificadas em não-complicadas, afetando pessoas saudáveis sem qualquer tipo de anormalidades estruturais ou fisiológicas, ou complicadas, no caso do hospedeiro apresentar fatores que comprometem o próprio trato urinário ou os mecanismos de defesa do mesmo (2,3).

Um problema comum deste tipo de infecções é a sua recorrência. As infecções urinárias recorrentes são definidas pela presença de dois ou mais episódios de infeção num espaço de seis meses ou três ou mais episódios em doze meses (4). Esta recorrência poderá dever-se ao mesmo microrganismo após tratamento adequado, tratando-se de uma infeção recidiva. No caso da reinfeção, esta poderá ter sido provocada por um microrganismo diferente ou por um microrganismo previamente isolado e que após tratamento tenha sido obtido uma urocultura negativa (1).

As ITU podem afetar pessoas de qualquer faixa etária e de ambos os sexos, contudo, o sexo feminino é o mais afetado devido às diferenças anatómicas existentes, sendo que cerca de 50% das mulheres terão pelo menos um episódio deste tipo de infeção durante a sua vida (5). As mulheres possuem uma uretra mais pequena, o que encurta a distância que os microrganismos terão de percorrer para causar infeção, da mesma forma que a proximidade com o ânus se torna maior, aumentando a possibilidade de contaminação com bactérias intestinais (1).

A compreensão dos fatores de risco de predisposição para as ITU são uma parte essencial para a classificação da própria infeção e conseqüentemente para a introdução de esquemas terapêuticos adequados, tentando impedir a sua recorrência (6). Alguns destes fatores de risco são a diabetes, história de cirurgia uroginecológica anterior, relações sexuais recentes, esvaziamento incompleto da bexiga e continência urinária (7).

Durante a menopausa ocorrem mudanças fisiológicas que aumentam o risco de ITU (1). Esta fase da vida da mulher é caracterizada pela redução significativa da secreção de estrogénios pelos ovários, a qual está frequentemente associada à atrofia vaginal e a alterações das mucosas que tornam a mulher mais vulnerável à infeção (8).

Tabela 1 - Fatores que predispõem as infecções do trato urinário consoante o grupo populacional a que pertencem. Adaptado de (9,10)

<i>População</i>	<i>Fatores de Risco</i>
<i>Mulheres em idade fértil</i>	História de ITU anterior História familiar de ITU Diabetes Uso de espermicidas Relações sexuais Novos ou diversos parceiros sexuais Gravidez
<i>Mulheres pós-menopausa</i>	História de ITU antes da menopausa Incontinência urinária Défice de estrogénios Comprometimento mental ou funcional Cateterismo urinário Cistocele
<i>Homens e mulheres com anormalidades estruturais</i>	Obstrução extra-renal Obstrução intra-renal

O decréscimo da produção de estrogénios afeta os tecidos urogenitais, todos os que contenham recetores de estrogénios, como é o caso da vagina, uretra e da musculatura do soalho pélvico (11). Esta hormona é responsável por estimular as células do epitélio vaginal a produzir glicogénio, que é hidrolisado a glicose e conseqüentemente metabolizada pelos *Lactobacillus* a ácido láctico. O ácido láctico é responsável pela manutenção do pH vaginal entre 3,5 a 4,5 (11,12).

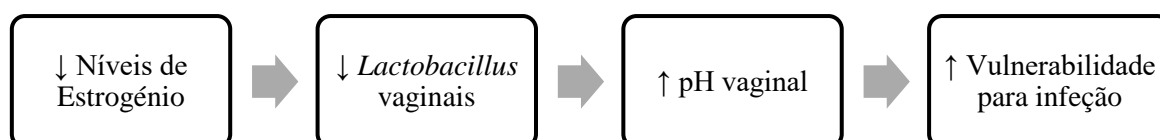


Figura 1. Relação entre a diminuição dos níveis de estrogénio com o aumento de risco para infecções do trato urinário em mulheres pós-menopausa. Adaptado de (12).

2. Relação hospedeiro-patogeno

As infecções do trato urinário podem ser causadas tanto por bactérias de Gram-negativas, como de Gram-positivas e em alguns casos por certos fungos (2). A estirpe uropatogénica da bactéria *Escherichia coli* é o patogeno mais comum, intervindo tanto nas infecções urinárias complicadas, como nas não complicadas (10). Menos comuns, mas também problemáticos no que diz respeito às infecções não complicadas, são descritos a *Klebsiella pneumoniae*, o *Proteus mirabilis* e o *Staphylococcus saprophyticus* (5).

Existem dois principais mecanismos para a patogénese no caso das infecções urinárias recorrentes: a ascensão repetida e frequente do agente ou persistência do mesmo na bexiga. Cada um destes dois mecanismos pode resultar dos fatores de virulência do patogeno ou das próprias defesas do hospedeiro (4). Assim, torna-se importante conhecer a relação entre o hospedeiro e o patogeno, nomeadamente os fatores de virulência dos microrganismos infecciosos e a sua patogénese para se encontrarem terapêuticas adequadas para o tratamento das infecções.

2.1. *Escherichia coli*

Escherichia coli é a causa mais comum de infecções do trato urinário, mais frequentemente associada à sua estirpe uropatogénica. A *Escherichia coli* uropatogénica (UPEC) é uma bactéria extraintestinal que só causa doença quando tem acesso a outros nichos que não o intestino, como é o caso do trato urinário e da corrente sanguínea (5,13).

A *E.coli* pode ser dividida em quatro linhas filogenéticas principais, A, B1, B2 e D. A maioria da *E.coli* patogénica extra-intestinal, onde se inclui a UPEC, pertence ao grupo B2 e em menor extensão ao grupo D. Os isolados comensais encontram-se maioritariamente no grupo A e B1 (14). As bactérias do grupo B2 tendem a possuir mais fatores de virulência e menos genes de resistência, ao contrário dos do grupo A, onde os isolados são menos virulentos e mais resistentes (14).

2.1.1. Mecanismo de Patogénese

A *E.coli* provém usualmente do cólon, onde é particularmente abundante e tem capacidade de sobreviver e poder persistir durante anos (3,9). Existe inclusivé uma relação

entre a abundância de *Escherichia coli* no intestino com o futuro desenvolvimento de bacteriúria pela mesma (15). Nas mulheres, para além deste reservatório, temos concomitantemente a mucosa vaginal e periuretral que se tornam áreas contaminadas devido ao contacto com matéria fecal ou durante relações sexuais (5,16).

O mecanismo de patogénese da UPEC inicia-se com a ascensão via uretra até atingir a bexiga (16). Para a colonização da bexiga, a adesão às células epiteliais da mucosa é essencial para a instituir a infeção. Deste modo, a bactéria expressa adesinas que irão resultar na adesão e invasão das células do epitélio de transição sobretudo as mais superficiais com forma de guarda chuva (2).

Com a adesão à superfície, ocorrerá estimulação do sistema imunitário inato de defesa do epitélio do hospedeiro, que ativa a resposta inflamatória, incluindo a infiltração de neutrófilos que começam por destruir as bactérias extracelulares. Algumas bactérias escapam do sistema imunológico, seja por invasão de células hospedeiras ou por alterações morfológicas que resultam em resistência aos neutrófilos (2,5,9).

As bactérias sobreviventes multiplicam-se, formam biofilmes, produzem toxinas e proteases que causam danos às células hospedeiras, libertando nutrientes essenciais que promovem a sua sobrevivência e permanência no trato urinário (2,5,9).

Durante a colonização do rim, são produzidas toxinas bacterianas que provocam danos no tecido do hospedeiro. Em última instância, as ITU podem progredir para bacterémia se o patógeno atravessar a barreira epitelial tubular dos rins (2,5,9).

2.1.2. Adesinas

A adesão às células hospedeiras é mediada por estruturas de adesão, as adesinas, conhecidas também por fimbrias ou pilis (16). É frequente, as estirpes de UPEC possuírem um número significativamente maior de agrupamentos de genes fimbriais em comparação com as comensais (17). As adesinas são compostas por uma haste que se estende da superfície da bactéria e que possui uma proteína na ponta que geralmente confere especificidade de ligação ao seu recetor (18). As fimbrias mais prevalentes e mais bem estudadas para esta bactéria são a P e a Tipo 1, existindo ainda outras como a Dr e a S (5,17–19).

2.1.2.1. Fímbrias do tipo 1

As fímbrias do tipo 1 são fatores de virulência da UPEC, no entanto não são exclusivas de bactérias patogênicas (16).

O lúmen da bexiga e da uretra é revestido por células globulares com forma semelhante a um chapéu de chuva que são ricas em glicoproteínas do tipo uroplakinas (UP), que formam uma placa na superfície celular (2,5,14,20).

A UPEC utiliza as suas fímbrias do tipo 1, que inclui a adesina FimH nas pontas distais, para se ligar especificamente a proteínas de superfície contendo manose, como é o caso das UP e das integrinas $\alpha 3\beta 1$ (21,22).

Com a ligação destas fímbrias aos seus recetores, estes desencadeiam uma cascata de transdução de sinal que envolve o rearranjo do citoesqueleto de actina do hospedeiro, resultando na fagocitose da UPEC (2,5,23)

A ligação do FimH ao seu recetor medeia a adesão, a invasão e promove a formação de comunidade bacterianas intracelulares (IBCs), tendo um papel crucial na colonização do hospedeiro (16).

2.1.2.2. Fímbria P

Ao contrário das fímbrias de tipo 1 que têm a função de estabelecer ligação ao nível do trato urinário inferior, as fímbrias P (pilis associados à pielonefrite, Pap) exercem a sua função ao nível do trato urinário superior, estando associadas a pielonefrites (14,16).

No rim, o Pap reconhece a fração glicoesfingolipídica Gal- α (1-4) β -Gal nas células renais via PapG - a ponta adesiva da fímbria (24). Liga-se fortemente à cápsula de Bowman, ao glomérulo e às células endoteliais das paredes dos vasos (25). Com a entrada da *E.coli* no trato urinário, as suas fímbrias P estabelecem bacteriúria e auxiliam a passagem pela barreira epitelial de modo a terem acesso à corrente sanguínea, onde podem causar hemaglutinação de eritrócitos (25).

2.1.2.3. Fímbria Curli

Os Curli são outro tipo de fímbrias amplamente distribuídos na UPEC, sendo classificados com fibras amiloides, estão envolvidos na adesão às superfícies celulares da

bexiga humana e no desenvolvimento de biofilme (26).

Sendo a formação de biofilme uma reação típica deste tipo de bactéria para se proteger de ambientes adversos, a expressão de curli é promovida pela limitação de nutrientes, sais, a tensão de oxigênio reduzida e aos 26°C (16,26). Contudo, aos 37°C e sob determinadas condições *in vivo*, a bactéria também pode expressar curli, durante a infecção do ser humano. Para além de ser útil à sobrevivência da bactéria fora do hospedeiro, estes são um importante fator de virulência (16).

2.1.2.4. Adesinas Afa/Dr

A família de adesinas Afa/Dr possui adesinas fimbriais e afimbriais. As adesinas fimbriais, como é o caso da fímbria Dr, consiste em homopolímeros lineares ou heteropolímeros, e as adesinas afimbriais, como AFA-I, AFA-II, AFA-III, AFA-IV, Nfa-I e Dr-II, são formadas por proteínas únicas ou homotrímeros (27,28).

Pensa-se que as adesinas Dr possam facilitar a colonização ascendente e infecção intersticial crónica do trato urinário, sendo que o risco de desenvolvimento de ITU recorrentes aumenta na presença de estirpes que expressam estas adesinas (28–30).

As adesinas Dr ligam-se ao colagénio tipo IV e ao fator acelerador de decadência (FAD) no rim (16). Durante a gravidez, o aumento da expressão de FAD no trato urinário pode ser responsável pelo aumento da suscetibilidade das mulheres grávidas a desenvolverem infecção (28).

Estudos epidemiológicos indicam que cerca de metade das crianças com ITU e mais de 30% das mulheres grávidas com pielonefrite são colonizadas por estirpes de UPEC que expressam adesinas Dr (28).

2.1.2.5. Fímbria F1C/S

As fimbrias S e F1C também estão implicadas no processo de ITU, contudo são menos frequentemente encontradas do que as tipo I ou P (16,31).

As fimbrias S são geneticamente idênticas às fimbrias F1C, mas diferem na sua terminação. A fímbria F1C apresenta uma adesina de ponta denominada FocH, enquanto que a adesina de ponta da fímbria S é a SfaS (25).

Tanto a fímbria S como a F1C mostram ligação a linhas de células epiteliais e

endoteliais presentes no trato urinário inferior e do rim. A fímbria S poderá ser responsável pela propagação bacteriana nos tecidos do hospedeiro, pois esta encontrar-se usualmente associada a estirpes de *E. coli* que causam ITU ascendentes, sépsis e meningite (31).

2.1.2.6. Antígeno 43

O Antígeno 43 (Ag43) é uma proteína de superfície presente na *E. coli*. Os recetores desta proteína estão presentes não só nas células-alvo humanas, como também na superfície destas mesmas bactérias, o que leva à adesão das bactérias umas às outras e à auto-agregação bacteriana. Este processo é essencial nos estádios iniciais e leva ao aumento da formação de biofilme nas fases posteriores. A exclusão do Ag43 interfere na formação do biofilme (32).

2.1.3. Flagelo

Os flagelos são organelos filamentosos de múltiplas subunidades complexas que constituem fatores de virulência na UPEC. São responsáveis pela motilidade, quimiotaxia, adesão e formação de biofilme (33).

A maioria dos isolados clínicos de mulheres com infeções agudas, assintomáticas ou recorrentes do trato urinário, revelaram a presença de motilidade mediada por flagelo (9). O flagelo tem uma função importante na ascensão da UPEC ao trato urinário superior e na disseminação para outros locais (25,33).

2.1.4. Toxinas

Dentro dos fatores de virulência da UPEC, as toxinas são substâncias ou proteínas tóxicas que a bactéria secreta, com a capacidade de modular respostas inflamatórias, alterar a cascata de sinalização da célula hospedeira, ou até mesmo provocar a morte da própria. Deste modo, a bactéria conseguirá obter os nutrientes necessários à sua sobrevivência e ter a capacidade de atingir tecidos mais profundos (16,25).

2.1.4.1. α -Hemolisina

A α -Hemolisina é uma toxina formadora de poros, que foi identificada e nomeada pela sua capacidade de lise dos eritrócitos. Para além desta propriedade, também possui atividade

citotóxica contra vários tipos de células nucleadas, como é o caso das imunes, endoteliais e epiteliais do trato urinário (16,25).

Embora não seja necessária à colonização, está implicada na invasão, estimulando a produção de citocinas e induzindo a resposta inflamatória (34). Em concentrações consideradas não tóxicas, a α -Hemolisina causa oscilações de cálcio ao nível das células epiteliais, através do mecanismo de formação de poros (35).

2.1.4.2. Fator Necrosante Citotóxico 1

O Fator Necrosante Citotóxico 1 (CNF1) estimula a formação de fibras de stress de actina e a formação de extensões da membrana, dependentes da Rho GTPase, resultando na internalização da UPEC (25).

Assim, o CNF1 está implicado na adesão e invasão de células hospedeiras. Esta toxina também pode provocar a apoptose das células da bexiga, estimulando a sua esfoliação e expondo o tecido subjacente aos patogenos (34).

O CNF1 não é necessário para a infeção, contudo as estirpes que são positivas para esta toxina causam mais inflamação do que as que não possuem esta toxina (34).

2.1.5. Lipopolissacárido

O lipopolissacárido (LPS) é o maior componente da membrana externa das bactérias de Gram-negativas, com propriedades anfipáticas, é constituído por ácidos gordos ligados a um núcleo oligossacárido, que por sua vez se encontra ligado a uma longa cadeia polissacarídica, denominada de antígeno O (9,16).

Ao contrário do que acontece com as toxinas que são secretadas para o meio envolvente, o LPS é caracterizado como sendo uma endotoxina (16). Este lipopolissacárido medeia diversos aspetos na vida da UPEC, como a colonização da bexiga, a formação de reservatórios, ativa a resposta inata e adaptativa do hospedeiro e induz a produção de óxido nítrico e citocinas (IL-1, TNF- α), o que aumenta a resposta inflamatória (9,25).

2.1.6. Sistemas de Aquisição de ferro

O ferro é uma molécula muito importante para todos os seres vivos e a *E. coli* usa-o

para transportar e armazenar oxigênio, na síntese de DNA, no transporte de elétrons e no metabolismo de peróxidos. Contudo, a quantidade de ferro disponível no trato urinário é reduzida e a bactéria tem de estar equipada com sistemas que lhe permitam sobreviver neste tipo de ambiente (16,25).

A UPEC pode adquirir ferro férrico usando sideróforos, ferro ferroso através de transportadores de ferro e heme através de recetores heme de membrana externa (17).

2.1.6.1. Sideróforos

Os sideróforos são moléculas quelantes de ferro de baixo peso molecular que são libertadas para o ambiente e após estarem carregadas com ferro, voltam à bactéria através de recetores específicos (TonB) na membrana externa (16). Existem quatro sistemas de sideróforos distintos encontrados em *E. coli*, como yersiniabactina, aerobactina, enterobactina e salmoquelina (25).

Existe uma grande competição entre a bactéria e o hospedeiro pela aquisição de ferro e deste modo o hospedeiro produz proteínas específicas que se ligam aos sideróforos, formando complexos, que previnem que estes retornem à bactéria (17).

2.1.6.2. Captação de Heme mediada por recetores

O grupo Heme é uma fonte abundante de ferro nos mamíferos, assim sendo, a captação de heme mediada por recetores é outro mecanismo de aquisição de ferro utilizado pela UPEC (17,25). A *E. coli* possui dois recetores de heme de membrana externa, ChuA e Hma, sendo que o Hma parece ser um recetor de heme específico para UPEC (17).

2.1.7. Cápsula

A maioria das estirpes patogénicas extraintestinais de *E.coli*, nomeadamente a UPEC, são produtoras de cápsula (17). A cápsula é constituída principalmente por polissacáridos e o seu principal papel é cobrir e proteger a bactéria de várias condições desfavoráveis, bem como do sistema imunitário do hospedeiro (25).

Assim, esta fornece proteção contra a fagocitose e contra o efeito bactericida mediado pelo complemento do hospedeiro, como também resistência antimicrobiana (25).

2.1.8. Mecanismos de evasão à resposta imunológica

Na presença do patógeno, o hospedeiro desencadeia uma forte resposta pró-inflamatória, seguida do influxo de neutrófilos e eliminação bacteriana. Ao contrário das estirpes comensais, a UPEC pode ter a capacidade de revogar a função destes mediadores pró-inflamatórios (16,34).

Uma das suas estratégias passa por evitar o reconhecimento imunológico, forçando a sua invasão intracelular, ou revestindo as estruturas superficiais imunogénicas, mascarando assim estas estruturas do reconhecimento imune. A formação de biofilme é outra das estratégias (16).

2.1.9. Comunidades bacterianas intracelulares

A *Escherichia coli* uropatógena tem a capacidade de formar comunidades bacterianas intracelulares (IBCs) e reservatórios intracelulares quiescentes (QIRs) (34).

As comunidades bacterianas intracelulares parecem ser o resultado da invasão das células epiteliais da bexiga e da multiplicação bacteriana (9). Os reservatórios intracelulares quiescentes são estruturas que possuem pequenas quantidades de bactérias que crescem muito lentamente ou não, onde estas se encontram protegidas durante meses da resposta imunitária do hospedeiro, nomeadamente de neutrófilos e antibióticos (34,36,37).

Os IBCs e QIRs também podem contribuir para a recorrência de ITU, pelo facto da replicação numa IBC conseguir chegar rapidamente às cem mil bactérias por célula e as bactérias irem sofrendo alterações morfológicas que levam ao fluxo das mesmas para o exterior, possibilitando a infeção das células vizinhas (9,34).

2.2. *Klebsiella pneumoniae*

A *Klebsiella pneumoniae* é uma bactéria de Gram-negativo que está associada a infeções do trato urinário tanto hospitalares, como da comunidade (38). Contudo, a infeção urinária por este patógeno é mais comum em pacientes que possuam cateteres urinários, sendo mais frequente em infeções nosocomiais (39).

As infeções do trato urinário associadas a cateteres (CAUTI) podem ser uma fonte de

organismos invasores para a corrente sanguínea, podendo levar a infecções graves com altas taxas de morbidade e mortalidade (39).

Este patógeno é muito propenso a criar multirresistência aos fármacos, tendo em 2017 sido identificado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) na “Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics” (40).

2.2.1. Cápsula

A cápsula é um dos principais fatores de virulência da *K. pneumoniae*, protegendo a bactéria do sistema imunitário do hospedeiro (38). São conhecidos cerca de 79 serotipos de cápsulas distintas produzidas por estirpes de *Klebsiella*, contudo a K1 e K2 mostram ser as mais prevalentes e com maior relevância a nível clínico (40). O tipo K2 está mais frequentemente associado a ITU (39).

Os serotipos das cápsulas do tipo K1 e K2 estão associados à expressão do gene MagA (mucoviscosity-associated gene A), que está relacionado com a mucoviscosidade (38). Esta característica deve-se ao aumento da produção de polissacáridos da cápsula (CPS), sendo reconhecida como um dos fatores de virulência mais importantes desta bactéria. A sua aparência hiper mucoviscosa é característica das colónias quando semeadas em agar (41).

A presença de uma cápsula espessa protege a *K. pneumoniae* da opsonização e fagocitose por macrófagos, neutrófilos, células epiteliais e células dendríticas, bloqueando a ligação e a internalização (41).

2.2.2. Lipopolissacárido

O LPS, também denominado endotoxina, é um componente importante da membrana externa de bactérias de Gram-negativo (42). Tal como o LPS da *E. coli*, o lipopolissacárido da *K. pneumoniae* compreende três partes: o lípido A hidrofóbico ancorado na membrana externa; o antígeno O como o componente mais externo e o polissacárido principal que conecta o lípido A e o antígeno (41).

Para a *K. pneumoniae* existem nove principais serotipos O. Três deles, O1, O2 e O3, são responsáveis pela maioria das infecções (42). Nos casos onde o antígeno se encontra danificado ou até mesmo ausente, a bactéria torna-se suscetível ao complemento, enquanto

que se o antígeno O estiver intacto, esta torna-se resistente ao complemento (42).

A detecção de LPS pelos recetores do tipo “Toll-like receptor 4” (TLR4) no hospedeiro leva a uma cascata inflamatória (42).

2.2.3. Fímbrias tipo 1 e 3

A adesão da *K. pneumoniae* às células epiteliais do trato urinário deve-se, principalmente, a duas estruturas de adesinas principais, a fímbria do tipo 1 sensível à manose (T1P) e a fímbria do tipo 3 resistente à manose (T3P ou MRK) (43).

As fímbrias do tipo 1 são uma das adesinas fimbriais mais bem caracterizadas e são encontradas em muitas bactérias da família Enterobacteriaceae (44). O pili é composto por subunidades FimA repetidas com uma molécula de adesina FimH na extremidade da fímbria que permite a aderência às células hospedeiras (44).

As fímbrias do tipo 3 são caracterizadas pela sua capacidade de aglutinar eritrócitos tratados com ácido tânico *in vitro*, e esse fenótipo tem sido referido como a reação de hemaglutinação do tipo Klebsiella resistente à manose (MR/K) (44). Estas fímbrias são compostas pela subunidade principal, MrkA e pela adesina MrkD, na ponta (43).

As fímbrias do tipo 1 estendem-se para além da cápsula e medeiam a adesão bacteriana a estruturas contendo manose nas células hospedeiras através da adesina FimH. Estas são essenciais para o estabelecimento inicial da infeção do trato urinário, formação de biofilme e durante a infeção, tanto nas ITU como nas associadas a cateter (2,41). A *K. pneumoniae* também pode formar IBC, como a *E. coli*, contudo é menos frequente (39).

As fímbrias do tipo 3 desempenham um papel importante na formação de biofilmes em superfícies abióticas e bióticas. A adesina MrkD está envolvida na ligação às proteínas da matriz extracelular, mas também às células do trato urinário. Nas superfícies abióticas, como é o caso do plástico e o silicone, a ligação é mediada pela principal proteína estrutural MrkA, que pode ocorrer independentemente do MrkD (39,44). No entanto, os dispositivos internos, como os cateteres urinários, têm vindo a ser revestidos com fatores derivados do hospedeiro, aumentando a probabilidade de representarem um substrato para MrkD na formação de biofilmes nesses locais (39).

2.2.4. Sistema de Aquisição de Ferro

A *Klebsiella pneumoniae* produz vários tipos de sideróforos, que são agentes quelantes de ferro que auxiliam na aquisição de ferro por parte da bactéria. Um dos comumente secretados é a enterobactina, contudo o sistema imunológico inato do hospedeiro desenvolveu uma maneira de se ligar a este sideróforo, impedindo que bactérias adquiram ferro. Houve assim a necessidade destas bactérias desenvolverem outros sideróforos, como é o caso da salmoquelina que corresponde à enterobactina glicosilada (42).

Os sideróforos como a yersiniabactina e a aerobactina, são também comumente produzidos pela *K. pneumoniae* (42). Os vários sideróforos estão associados a diferentes locais e a diferentes gravidades das infecções. Estes sistemas de sideróforos dependem do TonB, que permite o transporte de ferro através da membrana externa bacteriana, como acontecia para a UPEC (42).

É de notar que as estirpes hipervirulentas secretam quer quantitativamente quer biologicamente, mais moléculas ativas de sideróforos que *K. pneumoniae* clássica, demarcando um mecanismo adicional pelo qual a hipervirulenta tem um maior potencial patogénico (41).

2.2.5. Urease

A urease é uma enzima extracelular presente em diversos patogenos, como é o caso da *Klebsiella pneumoniae* (2). Esta enzima, dependente de níquel, é responsável pela hidrólise da ureia em amónia e dióxido de carbono (39).

A hidrólise da ureia eleva o pH, resultando na precipitação de sais inorgânicos que são insolúveis, formando incrustações tanto na urina como nos cateteres. O curso da infeção é influenciado pela precipitação destes sais, pelo que o fluxo de urina fica comprometido, levando à diminuição da eliminação bacteriana. A formação de biofilme também é facilitada pela incrustação, impedindo o tratamento eficaz por antibióticos (39).

A acumulação de amónia resultante da hidrólise da ureia, é tóxica para as células uroepiteliais, induzindo danos nos próprios tecidos (2).

A urease é um fator de virulência de bactérias que crescem no trato urinário, contribuindo para a formação de cálculos. Neste caso, a enzima parece ter um papel limitado, comparativamente com o papel da mesma noutras bactérias (39).

2.3. *Proteus mirabilis*

O *Proteus mirabilis* é outro dos patógenos causadores de infecções do trato urinário, especialmente em indivíduos com anormalidades estruturais no trato urinário, com cateteres ou outros instrumentos urinários (45).

Capaz de causar diversas infecções no ser humano, em feridas, nos olhos, no trato gastrointestinal e no trato urinário, as infecções do trato urinário associadas ao cateter (CAUTI) são as mais notáveis (46). No caso das ITU, a principal fonte de *P. mirabilis* é o intestino, enquanto que no caso das CAUTI, a inserção do cateter e a manipulação do mesmo favorecem a entrada de bactérias oportunistas (47).

As infecções no trato urinário causadas pelo *P. mirabilis*, tanto ITU como CAUTI, são tipicamente complicadas devido à formação de pedras na bexiga e nos rins (urolitíase) e ao dano renal permanente, podendo em alguns casos progredir para bacteremia e sépsis (45,46).

2.3.1. Adesinas

O evento inicial na patogênese por *P. mirabilis* é a colonização do epitélio hospedeiro, que geralmente é mediado por adesinas fimbriais e não-fimbriais (48). Esta bactéria, para além da capacidade de se conseguir ligar às células uroepiteliais, tem de ter a capacidade de se ligar aos diversos polímeros dos cateteres, possuindo diversos fatores de aderência (49).

Dos dezassete operões fimbriais presentes no seu genoma, quatro foram caracterizados *in vivo*. Três deles estão implicados na virulência do *Proteus mirabilis*: a fimbria MR / P, a UCA ou NAF e a PMF. A quarta fimbria, a fimbria ATF, não está diretamente relacionada com a infeção (50).

2.3.1.1. MR/P

A fimbria resistente à manose do *Proteus* é uma das fimbrias mais bem estudadas e compreendidas deste patógeno (46,48). A MrpA é a principal subunidade estrutural da fimbria, enquanto que a MrpH é uma adesina localizada na ponta das fimbrias MR / P (46,51).

A MR/P contribui para a formação de biofilme associado ao cateter, uma vez que medeia a fixação às superfícies e a auto-agregação. Para além do biofilme, também auxilia na colonização da bexiga e dos rins (2,51).

Múltiplas mutações testadas em modelos de ratinhos, demonstraram que todos os mutantes que não expressavam MR / P tinham um mecanismo de infecção deficiente (51). Para colonizar com sucesso um hospedeiro, o *P. mirabilis* deve regular adequadamente a gênese de MR / P durante o processo de infecção (50).

2.3.1.2. UCA/NAF

A adesina das células uroepiteliais, UCA, também conhecida como fímbria não aglutinante (NAF), foi identificada pela sua capacidade de se ligar à superfície das células uroepiteliais. Quando ocorre a esfoliação das células do epitélio urinário, estas são eliminadas pela urina, onde se observa a ligação do *Proteus* às células através da UCA (51).

A subunidade principal é a UcaA mas como esta normalmente não medeia a adesão, é possível que exista uma adesina na ponta (51).

A UCA é a única fímbria de *Proteus mirabilis* com um alvo de ligação caracterizado (51). Estas ligam-se a fatores do hospedeiro, como asialo-Gm1, asialo-Gm2, lactosil ceramida e galectina-3 (34).

Estudos recentes indicam que a colonização dos rins fica comprometida quando é usado um mutante UcaA de *P.mirabilis*, sugerindo que as fímbrias UCA podem ser mais importantes durante a colonização dos rins, do que na colonização da bexiga (51).

2.3.1.3. PMF

A fímbria *Proteus mirabilis* (PMF) está envolvida na colonização da bexiga e dos rins por este patógeno, sendo que estas fímbrias se encontram amplamente distribuídas por isolados de *P. mirabilis* de diferentes origens (52). A sua subunidade estrutural principal é o PmfA (49).

2.3.1.4. ATF

Esta fímbria é conhecida por fímbria da temperatura ambiente (ATF) porque é expressa no máximo a 25 °C (51). As ATF são expressas idealmente à temperatura ambiente, não acontecendo à temperatura corporal do hospedeiro. Posto isto, é provável que estas fímbrias não desempenhem um papel essencial na colonização do trato urinário (34). É mais

provável que a ATF desempenhe um papel na sobrevivência de *P. mirabilis* quando este se encontra em ambientes externos ao seu hospedeiro devido à sua temperatura de expressão ideal (48).

2.3.1.5. TaaP e AipA

O *Proteus mirabilis* expressa dois autotransportadores, o autotransportador trimérico de autoaglutinação de *Proteus* (TaaP) e o autotrasportador de adesão e invasão de *Proteus* (AipA) (51). Os dois são importantes para infecção da bexiga e rim, respetivamente (2).

O AipA pode aderir a linhagens celulares de bexiga humana e rim *in vitro*. Estudos com mutantes AipA demonstraram que a colonização do rim é menor na ausência do autotransportador (51). Por outro lado, o TaaP permite que colonização da bexiga seja mais promissora (2,51).

Tanto o TaaP como o AipA ligam-se às proteínas da matriz extracelular, sendo que o AipA liga-se preferencialmente ao colagénio e o TaaP à laminina, o que pode fornecer uma explicação para seus diferentes tropismos de tecido (2,46,53).

2.3.2. Toxinas

O *Proteus mirabilis* produz duas toxinas, a hemolisina (HpmA) e a aglutinina tóxica do *Proteus* (Pta), as quais estão implicadas no dano tecidual e na disseminação da infecção para os rins (2).

A HpmA é uma toxina formadora de poros que se insere nas membranas celulares eucarióticas, causando efluxo de iões de sódio e com isso, dano nas células (46,54).

Em contraste, a Pta é uma protease alcalina citotóxica associada à superfície que é funcional apenas a pH alcalino, sendo que a sua atividade máxima se encontra entre o pH 8,5-9,0. A alteração do pH é induzido pela atividade da urease (2,46).

No modo de ação proposto, a Pta perfura a membrana da célula hospedeira, causando vazamento do citosol, stress osmótico e despolimerização dos filamentos de actina, pondo em causa a integridade estrutural da célula. Estas alterações celulares resultam em danos tanto na bexiga, como nos rins. A Pta também induz interações auto-agregação das bactérias (2).

2.3.3. Cápsula

O *Proteus mirabilis* possui uma cápsula, que protege estes uropatogenos do sistema imunitário durante ITU e CAUTI (49).

Os cristais e precipitados que são produzidos devido ao aumento de pH por parte da urease, são incorporados nas cápsulas, formando biofilmes cristalinos no cateter (2).

2.3.4. ZapA

O *Proteus mirabilis* produz uma metaloprotease extracelular, a ZapA, com ampla especificidade, que cliva uma variedade de proteínas e péptidos, alguns com atividade antibacteriana (49,55).

O substrato da ZapA inclui o soro e as imunoglobulinas, nomeadamente as formas secretoras de IgA (IgA1 e IgA2) e IgG (54,55). Contudo, estudos recentes indicam que esta possui um espectro de atividade muito mais vasto, tendo ação proteolítica perante o complemento (C1q e C3), a matriz celular (colagénio, fibronectina e laminina), as proteínas do citoesqueleto (actina e tubulina) e os péptidos antimicrobianos hBD1 do sistema imune inato e a catelicidina LL-37 humana (55).

Estudos revelam que bactérias deficientes em ZapA, ao fim de sete dias, vêm o seu mutante atenuado, indicando que a protease contribuiu fortemente para a virulência do *P. mirabilis* (46).

2.3.5. Sistema de Aquisição de Ferro

Um potencial sistema de aquisição de ferro pelo *P. mirabilis* é o uso de α -cetoácidos, produzidos pelo aminoácido desaminase (Aad), que se ligam ao ferro, atuando como potenciais sideróforos (49,56).

A produção de α -cetoácidos não é diretamente regulada pela limitação de ferro. Estes parecem participar na quelação de ferro, contudo não aparentam ser essenciais para o crescimento durante a limitação de ferro (51).

Foram analisados dois sistemas de aquisição de ferro para *P. mirabilis*: o operão pbt, que codifica um sistema sideróforo recentemente descoberto denominado proteobactina, e o operão nrp, que codifica genes homólogos aos genes de síntese de yersiniabactina (56). Os

sistemas Nrp e proteobactina estão ambos envolvidos na quelação do ferro, mas apenas o Nrp foi implicado na ITU (51).

Este patógeno codifica ainda sistemas de captação de ferro férrico, ferroso e de heme (51).

2.3.6. Flagelo

Na maioria dos patógenos, os flagelos são fatores de virulência essenciais para colonização e disseminação no hospedeiro, contudo, no caso do *Proteus mirabilis*, essas estruturas de superfície são importantes também num processo conhecido como “swarming”(49).

O “swarming” é um processo de diferenciação multicelular induzida pela superfície onde se encontram, que permite que os organismos se movam de uma maneira coordenada e expandam a sua população para novos locais (49).

Em cultura líquida, o *P. mirabilis* tem formato de bastão curto e tipicamente possui alguns flagelos peritríquios. No entanto, em meios sólidos ricos, esta bactéria diferencia-se em células poliploides não septadas muito longas, com centenas a milhares de flagelos (51).

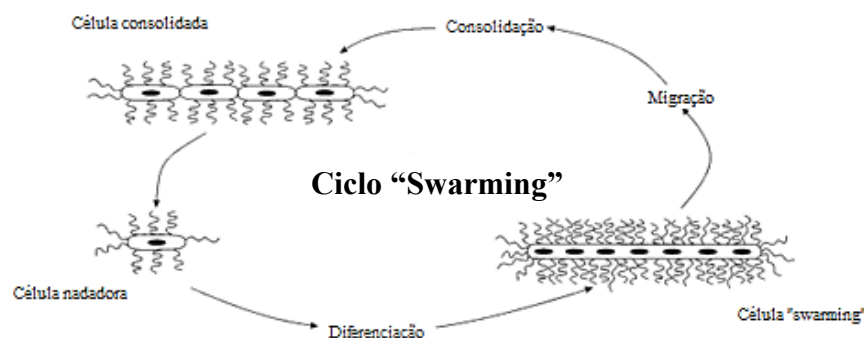


Figura 2. Ciclo “Swarming” do bacilo *Proteus* na presença de um meio sólido de crescimento.

A diferenciação entre células “swarming” e nadadoras constitui um ciclo. Este processo é controlado por meio de sinais ambientais, dependendo do meio de cultura em que se encontram. A célula nadadora é característica das culturas líquidas, diferenciando-se em meio sólido na célula “swarming”, alongada, poliploide e altamente flagelada. As células “swarming” migram de forma rápida e coordenada para longe do ponto inicial de inoculação. Na fase de consolidação, o processo de “swarming” é interrompido e as células reverterem para células nadadoras. Adaptado de (87).

Pensa-se que a capacidade da *P. mirabilis* se disseminar do local inicial de colonização, na superfície do cateter, para as células uroepiteliais do trato urinário deve-se ao “swarming” (49).

2.3.7. Urease

A urease constitui um fator de virulência também para o *P.mirabilis*. Catalisa a hidrólise da ureia em dióxido de carbono e amônia, sendo responsável pela elevação do pH e promovendo a sedimentação de cristais de cálcio (apatite) e precipitados de fosfato de magnésio e amônio (estruvite), tanto na urina como nos cateteres (47).

Esta deposição, resulta na formação de biofilmes característicos nos cateteres e na acumulação de pedras nos rins de *P.mirabilis*, devido à incorporação de cristais nas matrizes polissacáridas. O biofilme cristalino de *Proteus* favorece a persistência do patógeno no trato urinário, protegendo-o dos antibióticos e da resposta imunológica, auxiliando no acesso às superfícies uroepiteliais (47).

A acumulação de amônia causa danos nos tecidos, uma vez que esta se torna tóxica para as células do epitélio (47,49,54).

A formação de pedras é a marca deste tipo de infecção (49). As pedras poderão bloquear o fluxo de urina nos cateteres, na bexiga e nos rins, levando a uma drenagem de urina incompleta e conseqüentemente, ao refluxo da mesma para os rins, originando sérios problemas, como o desenvolvimento de pielonefrites, septicemia ou choque (47,54).

2.4. *Staphylococcus saprophyticus*

O *Staphylococcus saprophyticus* é um coccus de Gram-positivo e coagulase negativa, que está unicamente associado a infecções do trato urinário não complicadas (ITU), nos humanos (57–59). As mulheres jovens, sexualmente ativas, são o grupo mais suscetível a ser colonizado por este patógeno (58,60,61). O trato gastrointestinal é o maior reservatório de *S. saprophyticus*, estando a sua colonização retal, vaginal e uretral, associada a ITU (58).

2.4.1. Adesinas

A colonização bacteriana do epitélio da bexiga e do ureter pelo *Staphylococcus Saprophyticus* deve-se a diferentes tipos de adesinas, como hemaglutininas com propriedades autolíticas e adesivas e às lipases associadas à superfície que formam apêndices semelhantes a fímbrias (62).

2.4.1.1. Ssp

A proteína associada à superfície do *S. saprophyticus*, foi identificada como uma lipase que é produzida em largas quantidades e que forma uma camada de apêndices superficiais semelhantes a fímbrias na bactéria (59). Apesar de não se conhecer muito bem qual a contribuição da Ssp para a infecção e não sendo necessária para a iniciação da colonização do trato urinário, mostrou ser importante para a persistência *in vivo* (60,63).

2.4.1.2. Aas

A hemaglutinina Aas é uma proteína multifuncional com propriedades autolíticas e adesivas, liga-se à fibronectina e aos ureteres humanos *in vitro*, e está implicada na colonização dos rins de ratos, *in vivo* (59,60).

2.4.1.3. UafA

O fator de uro-adesão A, o qual também tem a função de hemaglutinina, foi a primeira proteína classificada como “Componentes da superfície microbiana que reconhecem moléculas de matriz adesiva” no *Staphylococcus saprophyticus* e tem sido encontrada em todas as estirpes desta bactéria (59,60). Esta proteína é responsável pela adesão às células epiteliais do trato urinário (60,64).

2.4.1.4. SssF

A proteína de superfície F, SssF, é outra proteína associada à parede celular que é muito prevalente nos isolados clínicos (60). A SssF está associada à resistência ao ácido linoleico, um componente do sistema de defesa imune inato humano, presente na pele humana, com atividade antimicrobiana (59,60).

Assim, a SssF pode ser importante para a sobrevivência de *S. saprophyticus* antes da colonização uretral, em nichos biológicos, como o períneo ou o tecido periuretral, onde os ácidos gordos polinsaturados são particularmente abundantes, nomeadamente o ácido linoleico (59,60).

2.4.1.5. SdrI

A SdrI é um membro da família de proteínas serina-aspartato (59,60). Estudos mostraram que a SdrI se liga ao colagénio e à fibronectina, sendo esta proteína considerada um fator-chave para a hidrofobicidade da superfície bacteriana, propriedade que lhe permite aderir ao epitélio do hospedeiro (59,65). Além disso, a SdrI não é necessária para a colonização inicial do trato urinário, mas é necessária para a persistência da bactéria na bexiga e nos rins (60,65). Porém só é encontrada em 10% das espécies, sugerindo mais uma vez que não é essencial para a infeção (57).

2.4.2. Urease

Como já é conhecida, a urease tem o papel de hidrolisar a ureia, produzindo amónia (61). A urease, que claramente funciona como fator de virulência, causa alcalinização da urina, sendo importante para a eficiente colonização da bexiga e dos rins, para a inflamação da bexiga e para a formação de cálculos urinários (59,60,66).

A inibição da atividade da urease, quando utilizados inibidores da enzima, resulta no atraso do crescimento de *S. saprophyticus* em meio de urina artificial, sugerindo um potencial tratamento para ITU causadas por este patógeno (57).

2.4.3. D-serina desaminase

A D-serina-desaminase atua como um fator de virulência de duas maneiras diferentes (67). Em primeiro lugar, ela cataboliza a D-serina, que é tóxica ou bacteriostática para muitas bactérias, sendo que apenas as estirpes que expressam esta enzima são capazes de crescer na presença da mesma (60,67). Em segundo lugar, a D-serina, a D-serina-desaminase ou o metabolismo da D-serina afeta positivamente a expressão da lipase Ssp, sugerindo que a D-serina pode servir como uma indicação para a bactéria da sua presença no trato urinário, de modo a induzir a adaptação a esse ambiente (59,67).

3. Resistências antimicrobianas

A resistência aos antibióticos é um fenómeno crescente e que se encontra, de certo modo, associado às infeções do trato urinário. Estas infeções são uma das razões pela qual se prescrevem cada vez mais antibióticos, sendo Portugal um dos países onde se tem verificado um aumento das resistências (68).

As infeções do trato urinário são frequentemente tratadas com antibióticos de amplo espectro, e o tratamento é iniciado empiricamente sem realizar cultura e sensibilidade. O uso inadequado e não criterioso de antibióticos resultou no desenvolvimento de resistências mundiais aos antibióticos em bactérias, levando ao surgimento de estirpes multirresistentes (2,69).

Nos últimos anos em Portugal, tem-se isolado muitas estirpes de *Escherichia coli* com elevada resistência às quinolonas e ao cotrimoxazol, o que presumivelmente estará relacionado com o elevado consumo destes antibióticos nas últimas décadas (68).

Atualmente, não existem muitas perspetivas de desenvolvimento de novas classes de antibióticos a curto ou médio prazo, pelo que é essencial conservar a eficácia dos antibióticos disponíveis no arsenal terapêutico. A principal abordagem terapêutica passa pela antibioterapia racional, evitando a utilização desnecessária de antibióticos e escolhendo adequadamente as substâncias ativas e os esquemas posológicos do tratamento (68).

O conhecimento dos padrões locais de resistência aos antibióticos ao longo do tempo está dependente de uma boa vigilância epidemiológica. Este é um dos fatores determinantes para o uso racional dos antibióticos (68).

4. Tratamento

O tratamento das infecções urinárias recorrentes tem diversas vertentes. Quando esta se encontra ativa, os antimicrobianos continuam a ser a primeira linha terapêutica. Contudo, a escolha dos mesmos deve ser suportada pela confirmação através de cultura e da sensibilidade antimicrobiana, adequando assim o tempo e o tipo de tratamento ao patógeno (70).

As recomendações terapêuticas nas ITU, e em particular nas ITU não complicadas, prevêm que esta antibioterapia seja empírica (68). Existem grupos especiais de doentes aos quais é recomendada a realização de cultura microbiana antes do início do tratamento, como é o caso das grávidas, das idades pediátricas, dos homens, das infecções complicadas ou recidivas em mulheres adultas e das pielonefrites (71).

No caso de mulheres que sofram frequentemente de ITU recorrentes, deve-se ter em conta um tratamento de longa duração focado essencialmente na prevenção da reincidência e da reinfeção (70).

A maioria dos doentes é tratado em ambulatório, estando o internamento reservado para situações mais complicadas (70).

4.1. Tratamento Empírico

O tratamento empírico é utilizado nas infecções agudas e não recorrentes, em doentes sem comorbilidades, em mulheres não grávidas e não menopáusicas (71). Nesta situação, a prioridade é o alívio dos sintomas (10).

Quando disponíveis, os resultados da cultura de urina e de sensibilidade devem orientar o tratamento (72). Porém, na maioria dos casos o antibiótico é iniciado mesmo antes de se conhecer o resultado da cultura. Deste modo, devem ter-se em consideração alguns fatores ao selecionar um antibiótico para uma infeção do trato urinário, como: o histórico de alergia do doente, o custo e a tolerabilidade do tratamento, a antibioterapia anterior e, o mais importante, a prevalência de resistências na comunidade (73). A escolha do antibiótico pode ser modificada, se necessário, quando os resultados da cultura estiverem disponíveis (72).

Os benefícios de iniciar tratamento empírico de imediato incluem o alívio rápido dos sintomas e a diminuição da inflamação da bexiga, sendo que esses benefícios devem ser considerados contra a possibilidade do uso desnecessário ou inapropriado de antibióticos, potencialmente contribuindo para o aumento da resistência aos antibióticos (72).

A antibioterapia empírica associada ao tratamento de episódios de cistite aguda, apresenta taxas de erradicação microbiológica igual ao superior 90% (71).

A fosfomicina e a nitrofurantoína são recomendadas pela Direção-Geral da Saúde (DGS) como os antibióticos de primeira linha no tratamento de cistites não complicadas (68,71). A fosfomicina tem boas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, da maneira que, uma única toma deste medicamento seja capaz de eliminar o patógeno, reduzindo o risco de seleção de estirpes multirresistentes (68).

Por sua vez, a nitrofurantoína é muitas vezes vista com alguma apreensão na prática clínica, devido à necessidade de um tratamento prolongado, com várias administrações diárias, e ao receio de possível toxicidade e menor eficácia perante diminuição da função renal. O facto de não ser muito utilizada poderá justificar o elevado perfil de sensibilidade por parte da *E. coli* (68).

Estes antibióticos não apresentam uma boa penetração parenquimatosa, pelo que não são adequados para o tratamento de pielonefrites (68).

Num estudo que tinha como objetivo determinar a prevalência e o perfil de suscetibilidade aos antibióticos dos microrganismos frequentemente envolvidos em infeções urinárias, no distrito de Coimbra, observou-se que a *Escherichia coli*, o microrganismo mais frequente, possuía menores percentagens de resistência à fosfomicina e à nitrofurantoína. Do mesmo modo, a sensibilidade aos antibióticos foi menor em idades mais avançadas e no sexo masculino, populações onde a antibioterapia empírica pode ter maior risco de insucesso (68).

Ainda no mesmo estudo, observaram-se elevadas taxas de resistência ao cotrimoxazol e às quinolonas, referidas anteriormente em vários estudos. No entanto, nos grupos etários até aos 55 anos essa alegação não se verificou, pelo que fatores relacionados com a idade e com a maior frequência de hospitalizações poderão estar na origem das maiores resistências (68).

Tabela 2 - Antibiótico e a sua respetiva posologia consoante a população alvo do tratamento empírico para infeções do trato urinário agudas, da comunidade. Adaptado de (71)

População	Fármaco	Dose/Duração
Cistite Aguda não complicada na mulher não grávida	Nitrofurantoína	100 mg, 6/6 horas 5-7 dias
	Fosfomicina	3000 mg/dia 1 dia
	Amoxicilina + Ácido Clavulânico	500 mg + 125 mg, 8/8 horas 5-7 dias
Cistite aguda não complicada na mulher grávida	Fosfomicina	3000 mg/dia 1 dia
	Amoxicilina + Ácido Clavulânico	500 mg + 125 mg, 8/8 horas 5-7 dias
Pielonefrite – ligeiras a moderadas	Ceftriaxone, seguido de Cefuroxima-axetil	1 g IV ou IM (1 toma) e 500mg, 12/12 h PO 7 -14 dias
Pielonefrite – ligeiras a moderadas em doentes intolerantes a β -lactâmicos	Levofloxacina	750 mg/dia 5 dias
Pielonefrite – casos graves (com sépsis)	Ceftriaxona	2 g/dia IV ou IM (Decisão em meio hospitalar)
Pielonefrite – casos graves em doentes intolerantes a β -lactâmicos	Gentamicina, seguida de antibioterapia dirigida por antibiograma	5 mg/kg/dia IV (Decisão em meio hospitalar)

4.2. Tratamento profilático

Segundo as diretrizes da European Association of Urology de 2015, a prevenção das infecções do trato urinário recorrentes deve ser, primeiramente, direcionada para alteração de comportamentos e a adoção de medidas não antibióticas. Se essas duas recomendações não forem suficientemente eficazes, a profilaxia antibiótica deve ser considerada, tendo em conta os efeitos adversos e danos colaterais que o uso prolongado e desnecessário de antibióticos pode provocar (9).

4.2.1. Antibioterapia

Os antimicrobianos mostraram ser altamente eficazes na redução do risco de ITU recorrentes em mulheres, estando indicados em profilaxia para aqueles que se encaixam na definição de infecções urinárias recorrentes. A dor e o desconforto da ITU devem ser equilibrados com o custo e o risco de desenvolver resistências antimicrobianas. A profilaxia antimicrobiana contínua, pós-coito e autoinstituída são as três opções mais comuns. A escolha entre estes dependerá da preferência do doente, das culturas e do padrão anterior de infecção (70).

4.2.1.1. Profilaxia antibiótica contínua e pós-coito

A terapêutica antibiótica contínua corresponde ao uso de baixas doses de antibiótico durante longos períodos (três a seis meses), estando esta associada a um decréscimo da taxa de infecção de cerca de 95% (3,70). Contudo não existe evidência conclusiva sobre qual o antibiótico mais adequado, a duração do tratamento, a posologia ou a dosagem (70).

Quando as infecções urinárias recorrentes estão associadas a padrões de infecção após as relações sexuais, a terapia pós-coito é considerada uma alternativa profilática eficiente (3,70). Esta terapêutica consiste numa dose única de antibiótico após cada relação sexual (70). A profilaxia pós-coito deve ser considerada em mulheres grávidas com uma história de ITU frequentes antes do início da gravidez, para reduzir o risco de recorrência durante este período. (74).

A escolha do antibiótico deve ter por base os padrões de resistência locais (70). Segundo a European Association of Urology, os regimes terapêuticos incluem: nitrofurantoína 50 mg ou 100 mg uma vez ao dia, fosfomicina 3 g a cada dez dias,

trimetoprim 100 mg uma vez ao dia. Durante a gravidez, a cefalexina 125 mg ou 250 mg ou cefaclor 250 mg uma vez ao dia (74).

Tabela 3 - Antibióticos e posologias correspondentes, segundo a European Association of Urology, para antibioterapia continua e pós-coito. Adaptado de (74)

Antibiótico	Posologia
Nitrofurantoína	50/100 mg, 1x dia
Fosfomicina	3 g, a cada 10 dias
Trimetoprim	100 mg, 1x dia
Cefalexina*	125/250 mg, 1x dia
Cefaclor*	250 mg, 1x dia

*durante a gravidez

4.2.1.2. Profilaxia antibiótica autoinstituída

Em pacientes com boa adesão, o autodiagnóstico e o autotratamento podem ser considerados, com um regime de curta duração de um agente antimicrobiano (74). Tecnicamente não se trata de uma profilaxia, mas é muito utilizada por doentes que não querem estar constantemente a tomar antibiótico (70).

Este método só é viável quando o doente tem a capacidade de reconhecer os sintomas de uma infeção do trato urinário e apresenta uma boa adesão à terapêutica (3,70). A escolha dos antimicrobianos é a mesma que para uma ITU aguda isolada não complicada (74).

No caso do doente apresentar algum sintoma diferente do habitual ou engravidar, deve consultar o seu médico de imediato (3).

Os antibióticos que apresentem padrões de resistência não devem ser usados para profilaxia (70).

4.2.2. Mudanças Comportamentais

As mudanças comportamentais são o primeiro passo para prevenir as infecções urinárias recorrentes (70). Os doentes devem ser aconselhados e incentivados a beber bastantes líquidos (dois a três litros por dia) e a urinar com frequência para ajudar a eliminar as bactérias da bexiga. A retenção de urina por um longo período permite a multiplicação das bactérias no trato urinário, resultando em cistite (3).

A frequência das relações sexuais são um fator de risco no desenvolvimento de ITU, assim como o uso de espermicidas, múltiplos parceiros sexuais, ter tido ITU antes dos 15 anos de idade ou histórico familiar (70). As mulheres devem ser incentivadas a limpar as áreas genitais antes e depois das relações sexuais, sendo esta limpeza realizada da frente para trás, de modo a reduzir a propagação de patógenos da área perigenital para a uretra (3). A utilização de óleos, sabonetes e espumas de banho na área genital podem irritar a vagina, alterando a sua flora, facilitando a entrada e a colonização de bactérias no trato urinário (3).

Embora alguns destes comportamentos não tenham evidências significativas que apoiem as suas práticas, a ausência de danos por parte destes leva à sua recomendação contínua (70,75).

4.2.3. Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que, ao serem consumidos, são benéficos para a nossa saúde. A flora bacteriana normal dos humanos é considerada um mecanismo de defesa do organismo contra infecções. Assim, o intuito desta terapêutica passa por aumentar a flora normal através de probióticos, de modo a prevenir infecções (76).

Em mulheres saudáveis, a vagina é um ecossistema equilibrado no qual a flora normal tem um papel essencial na proteção contra a colonização por organismos patogénicos que podem causar infecções do trato urinário. Os *Lactobacillus* são organismos comensais predominantemente presentes nas áreas vaginal e periuretral que são responsáveis por prevenir a adesão e migração de patógenos para o urotélio da bexiga (76).

Apesar dos benefícios teóricos que estes probióticos fornecem em doentes com ITU recorrentes, os ensaios clínicos relataram resultados divergentes, não sendo ainda recomendados pela EAU (74,76). A falta de consistência dos ensaios é causada pela grande heterogeneidade de estirpes de *Lactobacillus* usados, do modo de administração, da dosagem

e da duração do tratamento. Além disso, o tipo de população estudada também poderá influenciar os resultados, por exemplo, mulheres de diferentes raças podem ter diferentes composições normais do microbioma vaginal (76).

4.2.4. Estrogénios

A diminuição dos estrogénios na mulher após a menopausa está associada a alterações químicas e estruturais. O decréscimo do número de *Lactobacillus* na vagina e consequente aumento do pH vaginal, assim como a redução do fluxo urinário e o aumento do volume residual, contribuem para o aumento do risco de infeções do trato urinário (1,76).

Para mulheres na pós-menopausa, a reposição vaginal de estrogénios, mas não de estrogénios orais, mostraram ter um papel importante na prevenção de ITU recorrentes (1,70).

Um estudo realizado por Raz e Stamm, demonstrou que o tratamento com estriol vaginal teve um efeito dramático nas ITU recorrentes em mulheres na pós-menopausa. Os resultados mostraram que a incidência de ITU em mulheres que receberam estriol vaginal foi reduzida para 0,5 episódios por ano em comparação com 5,9 episódios por ano em mulheres que receberam placebo. Além disso, após um mês de tratamento, os *Lactobacillus* foram detetados em 60% das mulheres do grupo tratado com estrogénios, mas não foram encontrados em nenhuma mulher do grupo placebo. O pH vaginal diminuiu de $5,5 \pm 0,7$ antes do tratamento para $3,6 \pm 1,0$ após o tratamento (12,77).

A dose usual de estriol creme é de 0,5 mg diariamente, durante 2 semanas e depois duas vezes por semana em tratamento continuado (70). Infelizmente, os efeitos adversos são comuns e incluem sensibilidade mamária, sangramento vaginal, manchas, corrimento ou irritação. A fim de melhorar a adesão à terapêutica, os doentes devem ser informados relativamente aos mesmos (70,76).

4.2.5. D-manose

A manose é um isómero monossacárido da glicose e está envolvida na glicosilação de certas proteínas (76,78). Este açúcar tem como alvo a ligação bacteriana da *Escherichia coli* às células uroepiteliais. A adesão de *E. coli* é um fator determinante para o estabelecimento de infeção, sendo portanto o FimH crítico na patogénese e um bom alvo terapêutico (76).

Como a D-manose é semelhante estruturalmente ao local de ligação dos recetores de

glicoproteína (como é o caso do “uroplakin”), em concentração suficiente na urina, a D-manose pode causar saturação de adesinas FimH e impedir que as bactérias se liguem aos recetores uroepiteliais (76).

Um estudo realizado por Kranjčec et al., tinha como objetivo verificar se a D-manose seria eficaz na profilaxia de ITU recorrentes em mulheres, onde o grupo 1 (103 mulheres) receberam D-manose, o grupo 2 (103 mulheres) nitrofurantoína e por fim, o grupo 3 (102 mulheres), o controlo, administraram placebo. Este estudo demonstrou que a D-manose foi igualmente eficiente na prevenção de ITU como profilaxia, durante 6 meses. Ambos os grupos que receberam profilaxia tiveram uma taxa significativamente reduzida de infeções recorrentes em comparação com o grupo que não recebeu (60%) (78).

Embora este estudo tenha indicado que a D-manose poderá ser usada na profilaxia de ITU recorrentes, não é suficiente para ser recomendada pela European Association of Urology (74,76).

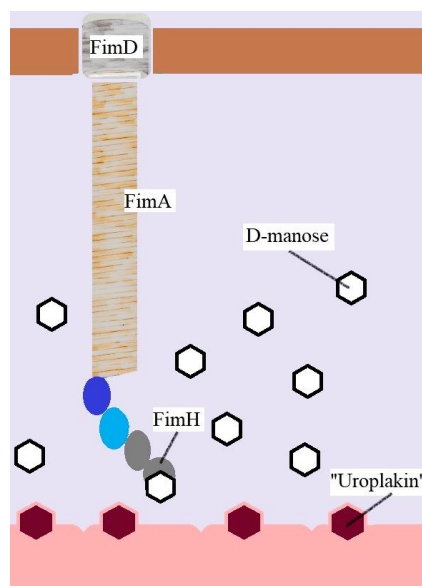


Figura 3. Ligação da D-manose à FimH.

Esta ligação torna a FimH indisponível para se ligar aos recetores epiteliais, evitando a adesão da bactéria.

4.2.6. Arandos

A evidência existente relativamente ao uso de arandos, também conhecidos com “cranberries” ou frutos vermelhos, nas infeções recorrentes do trato urinário é limitada (70). As suas bagas são compostas predominantemente por água e por uma complexa mistura de ácidos orgânicos, frutose, ácido ascórbico, flavonóides, antocianidinas, proantocianidinas, catequinas e triterpenóides (76).

As principais substâncias responsáveis pela inibição da adesão de *E. coli* à mucosa urinária são as proantocianidinas. Existem proantocianidinas de dois tipos de ligação, tipo A e tipo B, estando a sua função protetora associada às proantocianidinas do tipo A, que possuem dois pontos de ligação. As ligações são semelhantes em estrutura aos recetores de ligação bacterianas nas células uroepiteliais e, portanto, essas proantocianidinas ligam-se às fímbrias bacterianas, impedindo a adesão da bactéria à célula urotelial. (76,79).

4.2.7. Agentes de barreira intestinal

A maioria destas infeções tem como origem o trato gastrointestinal, o qual tem sido alvo de estudo por ser também um potencial alvo terapêutico. A barreira de proteção mecânica da mucosa intestinal é uma abordagem profilática para ITU recorrentes (1).

Agentes como a gelatina ou o xiloglucano têm sido estudados em associação com outros compostos como o *Hibiscus* e a própolis, com a finalidade de prevenirem infeções urinárias. O xiloglucano atua mecanicamente no interior do intestino, impedindo a adesão de patógenos à mucosa intestinal, a sua proliferação e passagem para o trato urinário (1,80).

Este dispositivo médico consegue controlar o crescimento bacteriano através da acidificação da urina devido ao *Hibiscus* e à própolis, reduzindo também os sintomas urinários de inflamação. A qualidade de vida das mulheres afetadas por estas infeções recorrentes parece melhorar, reduzindo os episódios sintomáticos e o uso de antibióticos (80).

Mais estudos clínicos necessitam de ser realizados para clarificar o potencial preventivo deste dispositivo (80).

4.2.8. Vacinação

As vacinas para a prevenção de ITU recorrentes têm sido um importante alvo de estudo, sendo o seu principal objetivo proteger o hospedeiro da infecção, em vez de matar os patógenos, iniciando desde logo a resposta imune (81).

A OM-89, também conhecida como Uro-Vaxom® é um medicamento utilizado na prevenção das infeções recorrentes das vias urinárias, de administração oral. Esta vacina é constituída por lisados bacterianos liofilizados derivados de 18 estirpes diferentes de *Escherichia coli* frequentemente implicadas nas infeções urinárias recorrentes (81). Estudos demonstraram que esta vacina é significativamente mais eficiente na prevenção de ITU recorrentes quando comparada com o placebo, sendo por isso recomendada para imunoprofilaxia, segundo a EAU (82). A dose habitual corresponde a uma cápsula em jejum, durante 3 meses (83).

Outra vacina, Urovac® ou SolcoUrovac®, é uma vacina vaginal que foi projetada para fornecer ampla proteção, pois contém dez uropatógenos mortos pelo calor: seis estirpes de UPEC e uma estirpe de *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Enterococcus faecalis* e *Klebsiella pneumoniae* (84). Este supositório vaginal é administrado semanalmente, durante as três primeiras semanas e uma vez de três em três meses como reforço (84). No entanto, algumas mulheres relataram efeitos adversos após o tratamento vaginal, incluindo febre baixa, irritação vaginal e náuseas (85).

Um dos desenvolvimentos mais recentes é ExPEC4V®, que consiste em quatro antígenos de polissacáridos de superfície de serotipos de *E. coli* (O1A, O2, O6A, O25B) conjugados com exotoxina A da *Pseudomonas aeruginosa* (79,81). Recentemente, foram feitos ensaios de fase 1b em mulheres adultas saudáveis com uma história de ITU recorrentes, onde uma única injeção intramuscular ou placebo foi administrada. A vacinação induziu respostas IgG, apresentando um decréscimo de ITU causadas por UPEC de qualquer serotipo quando comparado com o grupo do placebo (9). Esta abordagem mostra-se promissora, mas sua eficácia como vacina não foi estabelecida (76).

Uromune® é outro extrato bacteriano com potencial benefício quando usado no tratamento de ITU. É um spray sublingual composto por bactérias inteiras inativadas - *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* e *Enterococcus faecalis* (79). O mecanismo de ação desta vacina é baseado na teoria de que a estimulação da mucosa sublingual levará à ativação de uma resposta imune sistémica e nas mucosas, nomeadamente

no trato urinário (79,86). No estudo de Yang, 75 pacientes do sexo feminino com UTI recorrentes completaram 3 meses de terapia, administrando o spray sublingual uma vez por dia. Durante o período de acompanhamento de 12 meses, nenhuma ITU foi observada em 59 pacientes (78%). De 16 mulheres que experimentaram recorrência de ITU, 14 estavam na pós-menopausa (79).

5. Perspetivas de futuro

Com o aumento das resistências aos antibióticos por parte dos patógenos, é determinante a existência de novas terapêuticas emergentes.

A caracterização mais completa dos patógenos, poderá levar à identificação de alvos adicionais, que poderão ser explorados com finalidade terapêutica. Atualmente a *Escherichia coli* uropatogénica é o patógeno mais bem estudado nesta área, contudo nem todas as infeções são causadas por este agente.

Em relação à terapêutica antimicrobiana empírica, assim como a profilática, necessitam de uma reavaliação contínua, para avaliar a existência de novas resistências, com possibilidade de alteração das mesmas.

As abordagens não antimicrobianas para controlar as infeções urinárias continuarão a aumentar, para que consigamos reduzir a crise antibiótica que vivemos nos dias de hoje. Embora já existam algumas terapêuticas descritas que podem controlar ou prevenir estas infeções, os estudos existentes não apresentam evidências científicas claras. Muitos deles referem a necessidade de direcionar o estudo para uma determinada população alvo, investigando a dosagem adequada, na forma e posologia correta. Em todos estes casos, é necessária uma revisão de modo a clarificar o papel destes agentes.

A imunoterapia continua a ser uma área de tratamento bastante interessante e da qual se poderão obter bons resultados. Esta terapêutica consegue reduzir as taxas de recorrência assim como o uso de antibióticos. São necessários mais ensaios clínicos em grande escala, controlados com placebo ou antibiótico, para reavaliar a eficácia de novas vacinas.

Têm vindo a surgir novas terapias, como é o caso das terapias direcionadas, que têm como alvo as etapas iniciais da infeção. Estas têm como função neutralizar os patógenos, bloqueando a adesão das bactérias e assim impedir o estabelecimento de reservatórios, através de manósidos, pilicidas ou vacinas que têm como alvo as toxinas, adesinas e sideróforos.

6. Conclusão

As infecções do trato urinário são uma das infecções mais frequentes a nível mundial, e das infecções bacterianas mais comuns no sexo feminino. Uma das maiores preocupações é a sua recorrência, que é determinada pela presença de dois ou mais episódios num espaço de seis meses ou três ou mais episódios durante um ano.

As características anatómicas da mulher fazem com que estas sejam as mais afetadas. Contudo, a faixa etária onde se encontram também é crucial para o aumento do risco de desenvolvimento de ITU. As mulheres em idade fértil que usam espermicidas, tenham vários parceiros sexuais, diabetes ou histórico familiar, assim como mulheres pós-menopausa com défice de estrogénios, incontinência urinária ou história de ITU antes da menopausa têm tendência a sofrer deste tipo de infecções.

A *Escherichia coli* uropatogénica é o principal patógeno associado a este tipo de infecções, contudo existem outros associados a doentes cateterizados, como é o caso da *Klebsiella pneumoniae* e do *Proteus mirabilis*, ou mulheres sexualmente ativas, o *Staphylococcus saprophyticus*.

A compreensão dos seus fatores de virulência permite compreender a relação hospedeiro-patógeno e assim, o seu mecanismo de patogénese. As adesinas permitem a adesão dos microrganismos ao epitélio urinário, sendo um passo importante para todos eles, culminando na infeção. Durante a infeção, estes necessitam de nutrientes que adquirem através das suas toxinas e da captação de ferro. Uns possuem flagelo tendo capacidade de nadar, enquanto que o *Proteus*, em específico, possui um estado “swarming”. Para se defenderem, possuem cápsula e lipopolissacárido. A urease é outro fator que causa o aumento do pH e torna a colonização mais eficiente.

O conhecimento destes fatores de virulência torna-se importante para a escolha de uma terapêutica adequada.

A terapêutica antibiótica, com nitrofurantoína ou fosfomicina, continua a ser o tratamento mais eficaz em situações agudas, contudo as resistências aos antibióticos têm vindo a aumentar nos últimos anos. Vivemos uma crise antibiótica e portanto, o primeiro passo deve passar pela prevenção. A mudança comportamental e as medidas profiláticas não antibióticas devem ser uma prioridade, em relação à antibioterapia profilática.

As medidas profiláticas não antibióticas têm vindo a ser cada vez mais desenvolvidas de modo a minimizar o consumo de antibióticos. A imunoterapia é uma área bastante promissora onde é iniciada uma resposta imune desde a sua administração, onde não ocorre a morte de patógenos, não colocando em causa a microbiota fisiológica. Outras medidas como o uso de “cranberries”, a D-manose, os probióticos e os agentes de barreira intestinal necessitam de mais estudos clínicos de modo a clarificar evidências.

Embora a maioria dos casos de infeções do trato urinário não necessitem de hospitalização, o custo financeiro é grande devido à elevada incidência. Deste modo, a investigação mais aprofundada das interações entre hospedeiro e patógeno, das terapêuticas, principalmente profiláticas, e de novos métodos de identificação de microrganismos, tornam-se essenciais para que o número de infeções seja menor assim como a sua recorrência, melhorando a qualidade de vida do doente.

7. Referências Bibliográficas

1. Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. *Future Microbiol.* 2017;12(3):239–46.
2. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269–84.
3. Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent Urinary Tract Infections Management in Women : A Review. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013;13(3):359–67.
4. Jhang J-F, Kuo H-C. Recent advances in recurrent urinary tract infection from pathogenesis and biomarkers to prevention. *Tzu Chi Med J.* 2017;29(3):131–7.
5. Barber AE, Norton JP, Wiles TJ, Mulvey MA. Strengths and Limitations of Model Systems for the Study of Urinary Tract Infections and Related Pathologies. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2016;80(2):351–67.
6. Storme O, Tirán Saucedo J, Garcia-Mora A, Dehesa-Dávila M, Naber KG. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Ther Adv Urol.* 2019;11:19–28.
7. Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric.* 2019;22(3):242–9.
8. Raz R. Postmenopausal women with recurrent UTI. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(4):269–71.
9. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol.* 2017;8:1566.
10. Helen S. Lee J Le. Urinary Tract Infections. Em: PSAP 2018 Book 1- Infectious Diseases. 2018. p. 7–28.
11. Goldstein I, Dicks B, Kim NN, Hartzell R. Multidisciplinary Overview of Vaginal Atrophy and Associated Genitourinary Symptoms in Postmenopausal Women. *Sex Med.* 2013;1:44–53.
12. Raz R. Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women. *Korean J Urol.* 2011;52(12):801–8.
13. Forsyth VS, Armbruster CE, Smith SN, Pirani A, Springman AC, Walters MS, et al.

- Rapid Growth of Uropathogenic *Escherichia coli* during Human Urinary Tract Infection. *MBio*. 2018;9(2):e00186-18.
14. Eusébio A, Araújo C, Andrade M, Duarte A. *Escherichia coli* nas infeções urinárias da comunidade: comensal ou patogénica? *Acta Urológica Port*. 2016;33(2):37–42.
 15. Magruder M, Sholi AN, Gong C, Zhang L, Edusei E, Huang J, et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat Commun*. 2019;10:5521.
 16. Lüthje P, Brauner A. Virulence Factors of Uropathogenic *E. coli* and Their Interaction with the Host. *Adv Microb Physiol*. 2014;65:337–72.
 17. Subashchandrabose S, Mobley HLT. Virulence and Fitness Determinants of Uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*. 2015;3(4):235–61.
 18. Stapleton AE. Urinary tract infection in women: New pathogenic considerations. *Curr Infect Dis Rep*. 2006;8(6):465–72.
 19. Bergsten G, Wullt B, Svanborg C. *Escherichia coli*, fimbriae, bacterial persistence and host response induction in the human urinary tract. *Int J Med Microbiol*. 2005;295(6–7):487–502.
 20. Matuszewski MA, Tupikowski K, Dołowy Ł, Szymańska B, Dembowski J, Zdrojowy R. Uroplakins and their potential applications in urology. *Cent Eur J Urol*. 2016;69(3):252–7.
 21. Dikshit N, Bist P, Fenlon SN, Pulloor NK, Chua CEL, Scidmore MA, et al. Intracellular Uropathogenic *E. coli* Exploits Host Rab35 for Iron Acquisition and Survival within Urinary Bladder Cells. *PLoS Pathog*. 2015;11(8):e1005083.
 22. Martinez JJ, Hultgren SJ. Requirement of Rho-family GTPases in the invasion of Type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol*. 2002;4(1):19–28.
 23. Kim W-J, Shea AE, Kim J-H, Daaka Y. Uropathogenic *Escherichia coli* invades bladder epithelial cells by activating kinase networks in host cells. *J Biol Chem*. 2018;293(42):16518–27.
 24. Khandige S, Kronborg T, Uhlin BE, Møller-Jensen J. sRNA-Mediated Regulation of P-Fimbriae Phase Variation in Uropathogenic *Escherichia coli*. *PLOS Pathog*. 2015;11(8):e1005109.

25. Alam Parvez S, Rahman D. Virulence Factors of Uropathogenic *E. coli*. Em: Microbiology of Urinary Tract Infections - Microbial Agents and Predisposing Factors. 2019. p. 7–21.
26. Luna-Pineda VM, Moreno-Fierros L, Cázares-Domínguez V, Ilhuicatzí-Alvarado D, Ochoa SA, Cruz-Córdova A, et al. Curli of Uropathogenic *Escherichia coli* Enhance Urinary Tract Colonization as a Fitness Factor. *Front Microbiol.* 2019;10:2063.
27. Servin AL. Pathogenesis of Human Diffusely Adhering *Escherichia coli* Expressing Afa/Dr Adhesins (Afa/Dr DAEC): Current Insights and Future Challenges. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(4):823–69.
28. Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol.* 2002;4(5):257–71.
29. Marrs CF, Zhang L, Foxman B. *Escherichia coli* mediated urinary tract infections: are there distinct uropathogenic *E. coli* (UPEC) pathotypes? *FEMS Microbiol Lett.* 2005;252(2):183–90.
30. Servin AL. Pathogenesis of Afa/Dr Diffusely Adhering *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(2):264–92.
31. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of Uropathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. *Int J Nephrol.* 2012;2012:681473.
32. Shakerimoghaddam A, Ghaemi EA, Jamalli A. Zinc oxide nanoparticle reduced biofilm formation and antigen 43 expressions in uropathogenic *Escherichia coli*. *Iran J Basic Med Sci.* 2017;20(4):451–6.
33. Kakkanat A, Phan M-D, Lo AW, Beatson SA, Schembri MA. Novel genes associated with enhanced motility of *Escherichia coli* ST131. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176290.
34. Nielubowicz GR, Mobley HLT. Host–pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2010;7(8):430–41.
35. Garcia TA, Ventura CL, Smith MA, Merrell DS, O’Brien AD. Cytotoxic Necrotizing Factor 1 and Hemolysin from Uropathogenic *Escherichia coli* Elicit Different Host Responses in the Murine Bladder. *Infect Immun.* 2013;81(1):99–109.
36. Duraiswamy S, Chee JLY, Chen S, Yang E, Lees K, Chen SL. Purification of

- Intracellular Bacterial Communities during Experimental Urinary Tract Infection Reveals an Abundant and Viable Bacterial Reservoir. Roy CR, editor. *Infect Immun*. 29 de Janeiro de 2018;86(4):e00740-17.
37. O'Brien VP, Hannan TJ, Schaeffer AJ, Hultgren SJ. Are you experienced? Understanding bladder innate immunity in the context of recurrent urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(1):97–105.
 38. Eghbalpoor F, Habibi M, Azizi O, Asadi Karam MR, Bouzari S. Antibiotic resistance, virulence and genetic diversity of *Klebsiella pneumoniae* in community- and hospital-acquired urinary tract infections in Iran. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2019;66(3):349–66.
 39. Clegg S, Murphy CN. Epidemiology and Virulence of *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiol Spectr*. 2016;4(1).
 40. Caneiras C, Lito L, Melo-Cristino J, Duarte A. Community- and Hospital-Acquired *Klebsiella pneumoniae* Urinary Tract Infections in Portugal: Virulence and Antibiotic Resistance. *Microorganisms*. 2019;7(5):138.
 41. Li B, Zhao Y, Liu C, Chen Z, Zhou D. Molecular pathogenesis of *Klebsiella pneumoniae*. *Future Microbiol*. 2014;9(9):1071–81.
 42. Martin RM, Bachman MA. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:4.
 43. Alcántar-Curiel MD, Blackburn D, Saldaña Z, Gayosso-Vázquez C, Iovine NM, De la Cruz MA, et al. Multi-functional analysis of *Klebsiella pneumoniae* fimbrial types in adherence and biofilm formation. *Virulence*. 2013;4(2):129–38.
 44. Murphy CN, Mortensen MS, Krogfelt KA, Clegg S. Role of *Klebsiella pneumoniae* type 1 and type 3 fimbriae in colonizing silicone tubes implanted into the bladders of mice as a model of catheter-associated urinary tract infections. *Infect Immun*. 2013;81(8):3009–17.
 45. Mirzaei A, Habibi M, Bouzari S, Asadi Karam MR. Characterization of Antibiotic-Susceptibility Patterns, Virulence Factor Profiles and Clonal Relatedness in *Proteus mirabilis* Isolates from Patients with Urinary Tract Infection in Iran. *Infect Drug Resist*. 2019;12:3967–79.
 46. Armbruster CE, Mobley HLT, Pearson MM. Pathogenesis of *Proteus mirabilis*

- Infection. *EcoSal Plus*. 2018;8(1):1–123.
47. Fusco A, Coretti L, Savio V, Buommino E, Lembo F, Donnarumma G. Biofilm Formation and Immunomodulatory Activity of *Proteus mirabilis* Clinically Isolated Strains. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):414.
 48. Rocha SPD, Pelayo JS, Elias WP. Fimbriae of uropathogenic *Proteus mirabilis*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;51(1):1–7.
 49. Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HLT, Shirtliff ME. Complicated Catheter-Associated Urinary Tract Infections Due to *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(1):26–59.
 50. Norsworthy AN, Pearson MM. From Catheter to Kidney Stone: The Uropathogenic Lifestyle of *Proteus mirabilis*. *Trends Microbiol*. 2017;25(4):304–15.
 51. Schaffer JN, Pearson MM. *Proteus mirabilis* and Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr*. 2015;3(5).
 52. Zunino P, Sosa V, Allen AG, Preston A, Schlapp G, Maskell DJ. *Proteus mirabilis* fimbriae (PMF) are important for both bladder and kidney colonization in mice. *Microbiology*. 2003;149(11):3231–7.
 53. Alamuri P, Löwer M, Hiss JA, Himpf SD, Schneider G, Mobley HLT. Adhesion, Invasion, and Agglutination Mediated by Two Trimeric Autotransporters in the Human Uropathogen *Proteus mirabilis*. *Infect Immun*. Novembro de 2010;78(11):4882–94.
 54. Baldo C, Paulo S, Rocha D. Virulence Factors Of Uropathogenic *Proteus Mirabilis* - A Mini Review. *Int J Sci Technol Res*. 2014;3(11):24–7.
 55. Belas R, Manos J, Suvanasuthi R. *Proteus mirabilis* ZapA metalloprotease degrades a broad spectrum of substrates, including antimicrobial peptides. *Infect Immun*. 2004;72(9):5159–67.
 56. Fox-Moon SM, Shirtliff ME. Urinary Tract Infections Caused by *Proteus mirabilis*. *Em: Molecular Medical Microbiology*. 2015. p. 1389–400.
 57. Silva KCS, Silva LOS, Silva GAA, Borges CL, Novaes E, Pancez JD, et al. *Staphylococcus saprophyticus* Proteomic Analyses Elucidate Differences in the Protein Repertoires among Clinical Strains Related to Virulence and Persistence. *Pathogens*. 2020;9(1):69.

58. Raz R, Colodner R, Kunin CM. Who Are You--*Staphylococcus saprophyticus*? *Clin Infect Dis*. 2005;40(6):896–8.
59. Kline KA, Lewis AL. Gram-Positive Uropathogens, Polymicrobial Urinary Tract Infection, and the Emerging Microbiota of the Urinary Tract. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):1–54.
60. de Paiva-Santos W, de Sousa VS, Giambiagi-deMarval M. Occurrence of virulence-associated genes among *Staphylococcus saprophyticus* isolated from different sources. *Microb Pathog*. 2018;119:9–11.
61. Kumar Trivedi M, Dahryn Trivedi AB. Antimicrobial Sensitivity, Biochemical Characteristics and Biotyping of *Staphylococcus saprophyticus*: An Impact of Biofield Energy Treatment. *J Womens Heal Care*. 2015;4(6):271.
62. Ehlers S, Merrill SA. *Staphylococcus Saprophyticus* [Internet]. *StatPearls*. 2020. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482367/
63. Kline KA, Ingersoll MA, Nielsen H V., Sakinc T, Henriques-Normark B, Gattermann S, et al. Characterization of a novel murine model of *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infection reveals roles for Ssp and SdrI in virulence. *Infect Immun*. 2010;78(5):1943–51.
64. Kuroda M, Yamashita A, Hirakawa H, Kumano M, Morikawa K, Higashide M, et al. Whole genome sequence of *Staphylococcus saprophyticus* reveals the pathogenesis of uncomplicated urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(37):13272–7.
65. Paharik AE, Horswill AR. The *Staphylococcal* Biofilm: Adhesins, Regulation, and Host Response. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):1–48.
66. Sakinc T, Woznowski M, Ebsen M, Gattermann SG. The Surface-Associated Protein of *Staphylococcus saprophyticus* Is a Lipase. *Infect Immun*. 2005;73(10):6419–28.
67. Korte-Berwanger M, Sakinc T, Kline K, Nielsen H V., Hultgren S, Gattermann SG. Significance of the D-serine-deaminase and D-serine metabolism of *Staphylococcus saprophyticus* for virulence. *Infect Immun*. 2013;81(12):4525–33.
68. Curto C, Rosendo I, Santiago L. Perfil de Sensibilidade aos Antibióticos na Infecção Urinária em Ambulatório no Distrito de Coimbra: Um Estudo Transversal. *Acta Med Port*. 2019;32(9):568–75.

69. Ahmed SS, Shariq A, Alsalloom AA, Babikir IH, Alhomoud BN. Uropathogens and their antimicrobial resistance patterns: Relationship with urinary tract infections. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2019;13(2):48–55.
70. Bergamin PA, Kiosoglous AJ. Non-surgical management of recurrent urinary tract infections in women. *Transl Androl Urol*. 2017;6(S2):S142–52.
71. Paiva, José Artur; Brito Sá, Armando; Froes, Filipe; Caldeira, Luís; Marques Lito, Luís; Peixe, Luísa; Ribeirinho M. *Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade)* [Internet]. 2011. Disponível em: <https://nocs.pt/tratamento-itu-comunidade-adultos/>
72. Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric*. 2019;22(3):242–9.
73. Jancel T, Dudas V. Management of uncomplicated urinary tract infections. *West J Med*. 2002;176(1):51–5.
74. G. Bonkat (Chair), R.R. Bartoletti, F. Bruyère TC, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert FW, Guidelines Associates: T. Mezei, A. Pilatz BP, Veeratterapillay R. *EAU Guidelines on Urological Infections* [Internet]. 2019. Disponível em: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
75. Ghouri F, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):99.
76. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2018;15(12):750–76.
77. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993;329(11):753–6.
78. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79–84.
79. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance—non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(4):821–8.

80. Cai T, Tamanini I, Cocci A, Di Maida F, Caciagli P, Migno S, et al. Xyloglucan, hibiscus and propolis to reduce symptoms and antibiotics use in recurrent UTIs: A prospective study. *Future Microbiol.* 2019;14(12):1013–21.
81. Aziminia N, Hadjipavlou M, Philippou Y, Pandian SS, Malde S, Hammadeh MY. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int.* 2019;123(5):753–68.
82. Brumbaugh AR, Mobley HL. Preventing urinary tract infection: Progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(6):663–76.
83. Resumo das características do medicamento: Uro-Vaxom [Internet]. 2015. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
84. Prattley S, Geraghty R, Moore M, Somani BK. Role of Vaccines for Recurrent Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 2020;6(3):593–604.
85. O'Brien VP, Hannan TJ, Nielsen H V., Hultgren SJ. Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr.* 2016;4(1).
86. Kweon MN. Sublingual mucosa: A new vaccination route for systemic and mucosal immunity. *Cytokine.* 2011;54(1):1–5.
87. Rózalski A, Sidorczyk Z, Kotelko K. Potential virulence factors of *Proteus* bacilli. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1997;61(1):65–89.