

ÍNDICE

1. RESUMO	3
2. ABSTRACT	5
3. LISTA DE ABREVIATURAS	7
4. INTRODUÇÃO	8
5. APARELHO URINÁRIO.....	10
6. CLASSIFICAÇÃO E DEFINIÇÕES	11
7. EPIDEMIOLOGIA	13
8. ETIOLOGIA.....	14
9. FACTORES DE RISCO E PATOGÉNESE	15
9.1. VIAS PATOGÉNICAS.....	16
9.2. FACTORES DE VIRULÊNCIA DO AGENTE PATOGÉNICO	17
9.3. MECANISMOS DE DEFESA DO TRACTO URINÁRIO	19
10. INFECÇÕES URINÁRIAS NÃO COMPLICADAS.....	21
10.1. CISTITE AGUDA NÃO COMPLICADA	21
10.1.1. <i>Etiologia</i>	21
10.1.2. <i>Patogénese</i>	22
10.1.3. <i>Clínica e Diagnóstico</i>	22
10.1.4. <i>Tratamento</i>	24
10.2. URETRITE AGUDA	29
10.2.1. <i>Classificação e Etiologia</i>	29
10.2.2. <i>Clínica e Diagnóstico</i>	30
10.2.3. <i>Tratamento</i>	31
10.3. PIELONEFRITE AGUDA NÃO COMPLICADA	32
10.3.1. <i>Etiologia</i>	32

10.3.2.	<i>Patogénese</i>	32
10.3.3.	<i>Clínica e Diagnóstico</i>	33
10.3.4.	<i>Tratamento</i>	33
11.	INFECCÕES URINÁRIAS COMPLICADAS	36
11.1.	CONDIÇÕES PREDISPONETES PARA ITU COMPLICADA.....	36
11.2.	FACTORES DE VIRULÊNCIA DO AGENTE PATOGENICO	41
11.3.	CLÍNICA E DIAGNÓSTICO.....	42
11.4.	TRATAMENTO.....	43
12.	CONCLUSÃO	46
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

1. RESUMO

As Infecções do tracto urinário representam o segundo processo infeccioso de maior incidência, a seguir às infecções respiratórias, no que se refere a infecções extra-hospitalares. Podem ocorrer em todas as faixas etárias e em ambos os sexos. No entanto, a sua incidência é maior na mulher do que no homem, principalmente, devido ao menor comprimento da uretra feminina e à maior proximidade entre a uretra e o recto. Cerca de 30% das mulheres, apresentam, pelo menos, um episódio de infecção do tracto urinário ao longo da vida.

A infecção do tracto urinário resulta de uma resposta inflamatória do urotélio à invasão e multiplicação de agentes infecciosos. De acordo com a localização anatómica, podemos classificar as infecções do tracto urinário na mulher em superior - pielonefrite - e em inferior – cistite e uretrite. A infecção é classificada como complicada pela existência de uma ou mais condições predisponentes, que podem ser uma anomalia estrutural ou funcional do tracto urinário ou uma patologia subjacente.

As bactérias são as principais responsáveis pelas infecções do tracto urinário, embora também possam estar envolvidos fungos, protozoários e vírus. A maioria das bactérias isoladas são Gram-negativas, sendo a *Escherichia coli* a mais prevalente (80 a 90% dos casos). A mais frequente e importante via de infecção é a via ascendente.

A clínica de cistite aguda é muito sugestiva, caracterizando-se pela presença de sintomas do tracto urinário inferior, tais como dor suprapúbica, ardor, urgência miccional e polaquiúria. Na pielonefrite aguda, além dos sintomas mencionados, existe habitualmente febre, dor

lombar ou no flanco e, por vezes, sintomas gerais (náuseas, vómitos e anorexia). A uretrite aguda caracteriza-se por corrimento uretral e ardor miccional.

O diagnóstico de infecção do tracto urinário pode ser feito com elevada probabilidade baseado na clínica. Contudo, devem realizar-se alguns exames complementares, tais como a tira reactiva, a análise sumária da urina e a urocultura. O diagnóstico é, muitas vezes, confirmado pela urocultura. Os exames imagiológicos são, habitualmente, desnecessários.

Nas infecções complicadas pode ser necessário realizar outros exames complementares, nomeadamente ecográficos, radiológicos, cintigráficos e endoscópicos, para identificação de condições subjacentes.

O tratamento das infecções do tracto urinário consiste num regime de antibioterapia, que deve ser ajustado consoante o microorganismo isolado, as taxas de resistência deste aos antibacterianos e o quadro clínico do paciente. O sucesso terapêutico das infecções complicadas engloba sempre, além da antibioterapia eficaz, o tratamento da condição urológica subjacente ou de outras patologias pré-existentes.

Palavras-chave: infecção do tracto urinário, cistite, uretrite, pielonefrite, complicadas.

2. ABSTRACT

The urinary tract infections represent the second highest incidence of infectious process, after the respiratory infections, with regard to infections outside hospitals. They can occur in all age groups and both sexes. However, its incidence is higher in women than in men, mainly due to the shorter length of the female urethra and the proximity between the urethra and rectum. About 30% of women have at least one episode of urinary tract infection throughout life.

A urinary tract infection results from an inflammatory response of the urothelium to the invasion and multiplication of infectious agents. According to the anatomical location, we can classify urinary tract infections in women in upper - pyelonephritis - and lower - cystitis and urethritis. The infection is classified as complicated by the existence of one or more predisposing conditions, which may be a structural or functional abnormality of the urinary tract or an underlying pathology.

Bacteria are largely responsible for urinary tract infections, although fungi, protozoa and viruses may also be involved. Most of the isolated bacteria are Gram-negative bacteria, *Escherichia coli* being the most prevalent (80 to 90% of cases). The most frequent and important route of infection is the ascending route.

The clinical presentation of acute cystitis is very suggestive, characterized by the presence of lower urinary tract symptoms such as suprapubic pain, burning urination, urinary urgency and pollakiuria. In acute pyelonephritis, in addition to the above mentioned symptoms, there may

be also fever, back or flank pain and sometimes general symptoms (nausea, vomiting and anorexia). Urethritis is characterized by acute urethral discharge and burning urination.

The diagnosis of urinary tract infection can be done with high probability based on clinical features. However, some additional tests may be needed, such as the reactive strip, the summary analysis of urine and urine culture. The diagnosis is often confirmed by urine culture. The imaging tests are usually unnecessary.

In complicated infections it may be necessary to conduct further laboratory tests, including ultrasound, radiological, scintigraphic and endoscopic procedures for the identification of underlying conditions.

The treatment of urinary tract infections is based on antibiotics, which must be adjusted depending on the microorganisms, the rates of resistance to antibacterials and the patient's condition. Successful treatment of complicated infections always involves, in addition to antibiotic therapy, effective treatment of underlying urological condition or other pre-existing conditions.

Keywords: urinary tract infection, cystitis, urethritis, pyelonephritis, complicated.

3. LISTA DE ABREVIATURAS

ITU Infecção do Tracto Urinário

UFC Unidades Formadoras de Colónias

LUTS Low Urinary Tract Symptoms (sintomas do tracto urinário inferior)

TSA Teste de Sensibilidade aos Antibióticos

4. INTRODUÇÃO

O interesse pelo desenvolvimento deste tema em dissertação de mestrado surge com o objectivo de realizar uma revisão bibliográfica dos assuntos principais que o constituem e de integrar os dados que constam das directrizes actualmente em vigor, focando os aspectos epidemiológicos, os factores patogénicos, a etiologia, a clínica, o diagnóstico e o tratamento das infecções do tracto urinário.

O correcto diagnóstico e tratamento das ITU's são essenciais para limitar a morbilidade e mortalidade e para evitar o uso prolongado ou desnecessário de antibióticos, limitando assim os custos e efeitos adversos destes fármacos, prolongando a sua eficácia e impedindo a selecção de estirpes resistentes.

Para a realização da presente dissertação foi imprescindível a pesquisa de artigos científicos publicados e referenciados em bases de dados electrónicas, nomeadamente *Medscape*, *E-Medicine*, *Medline* e *Pubmed*, entre 1998 e 2010. A pesquisa foi ainda complementada com a consulta dos sites oficiais da *Associação Portuguesa de Urologia*, *European Association of Urology*, *American Urological Association*, *Journal of Urology* e *British Medical Journal* e com a consulta de publicações em suporte de papel existentes nas bibliotecas dos Hospitais da Universidade de Coimbra e da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Foram excluídos os artigos que não se apresentavam nas línguas inglesa, portuguesa ou espanhola e que se referiam à infecção do tracto urinário em idade inferior a 18 anos. Aquando da leitura do material bibliográfico, foram devidamente analisadas as respectivas referências bibliográficas com o intuito de seleccionar fontes adicionais de informações relevantes. As palavras-chave utilizadas na pesquisa electrónica

foram: urinary tract infections in women, cystitis, urethritis, pyelonephritis, complicated urinary tract infections.

O trabalho desenvolvido está organizado em onze capítulos principais.

O presente capítulo (quarto) dá a conhecer a organização da tese, os seus objectivos e as suas contribuições.

O quinto, o sexto, o sétimo e o oitavo capítulo apresentam a classificação deste tipo de infecções e uma revisão teórica dos aspectos epidemiológicos e etiológicos.

O nono capítulo clarifica os factores de risco na mulher e os factores patogénicos inerentes aos microorganismos mais frequentemente responsáveis pela infecção.

O décimo capítulo apresenta as principais infecções urinárias não complicadas na mulher, encontrando-se dividido em 3 partes - cistite aguda, uretrite aguda e pielonefrite aguda – nas quais se clarificam os aspectos que caracterizam cada uma dessas infecções, bem como o correcto diagnóstico e tratamento.

O décimo primeiro capítulo diz respeito às infecções urinárias complicadas, enunciando as principais características deste tipo de infecção e a abordagem diagnóstica e terapêutica.

Finalmente, o capítulo doze sumariza as principais conclusões e contribuições deste trabalho.

5. APARELHO URINÁRIO

O aparelho urinário é constituído pelos rins, ureteres, bexiga e uretra, que são elementos fundamentais na manutenção da homeostase do organismo. As funções do aparelho urinário podem ser divididas em funções homeostáticas, que compreendem a regulação do balanço hídrico e electrolítico, da osmolaridade plasmática, do equilíbrio ácido-base, da excreção de metabolitos, da regulação da pressão arterial, da filtração do sangue de toxinas; e em funções a nível bioquímico, tais como a produção de hormonas (renina, eritropoietina, entre outras) e o metabolismo de algumas substâncias [George e Neilson, 2008].

Os seus órgãos nobres são os rins (ver Figura 1), que filtram o sangue e produzem urina, a qual é transportada pelos ureteres para a bexiga, onde é armazenada. A urina vai-se acumulando na bexiga, distendendo-a. A elasticidade da bexiga é conferida pelo músculo liso constituinte - o músculo detrussor da bexiga - entrelaçado por fibras musculares em todas as direcções. Quando a bexiga enche, a distensão do músculo detrussor informa o cérebro da necessidade de esvaziar a bexiga. O esfíncter uretral mantém-se contraído a fim de evitar o esvaziamento. O cérebro é informado da necessidade de esvaziamento da bexiga e, caso seja oportuno, o indivíduo pode miccionar, contraindo a bexiga e relaxando o esfíncter uretral [George e Neilson, 2008].

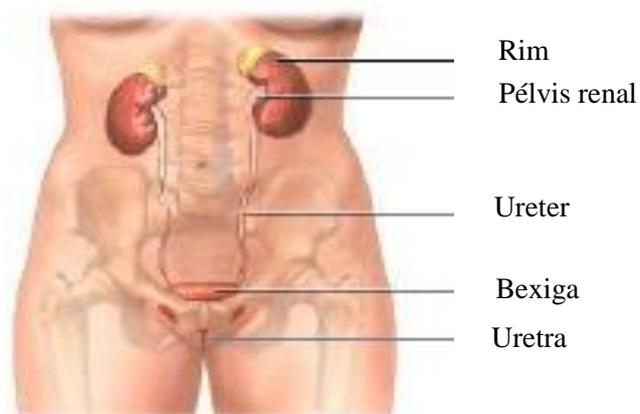


Figura 1: Aparelho urinário (adaptado de [Olson, 1998])

6. CLASSIFICAÇÃO E DEFINIÇÕES

A ITU resulta de uma resposta inflamatória do urotélio à invasão e multiplicação de agentes infecciosos, na maioria das vezes de etiologia bacteriana, mas também viral, fúngica ou protozoária.

A apresentação clínica depende do órgão atingido, sendo a pielonefrite, cistite e uretrite as formas mais frequentes [Costa e Príncipe, 2005].

De acordo com a localização anatômica, podemos classificar as ITU's na mulher em ITU *superior* - pielonefrite - e em ITU *inferior* - cistite e uretrite [Cologna et al, 1999]. A classificação em *complicada* ou *não complicada* e em *esporádica* ou *recorrente* é de extrema importância, uma vez que a etiologia, a escolha dos antibióticos e a duração do tratamento podem variar consideravelmente. Esta classificação não inclui infecções crônicas das vias urinárias.

Bacteriúria assintomática designa o isolamento de $\geq 10^5$ UFC/ml de bactérias da mesma espécie, em duas culturas de urina colhidas com intervalo de mais de vinte e quatro horas, obtidas do jacto intermédio, na ausência de sintomas [Grabe et al, 2010].

Cistite aguda é uma infecção da bexiga, definindo-se pelo isolamento de $\geq 10^3$ UFC/ml de bactérias numa cultura de urina obtida do jacto intermédio, ou de $\geq 10^2$ UFC/ml de bactérias numa cultura de urina obtida por sonda vesical estéril ou punção suprapúbica estéril, ambas na presença de sintomas. Estes são: dor suprapúbica, ardor miccional, urgência miccional, polaquiúria e tenesmo, designados genericamente por LUTS [Rolo et al, 2008]. Habitualmente não existe febre, nem dor lombar ou no flanco. É uma das ITU's mais frequentes, atingindo principalmente mulheres sexualmente activas em idade fértil.

Pielonefrite aguda é uma infecção grave, que atinge o parênquima e a pélvis renal [Drekonja e Johnson, 2008]. Define-se, igualmente, pelo isolamento de $\geq 10^4$ UFC/ml de

bactérias numa cultura de urina obtida do jacto intermédio, ou de $\geq 10^3$ UFC/ml de bactérias numa cultura de urina obtida por sonda vesical estéril ou punção suprapúbica estéril, ambas na presença de sintomas [Grabe et al, 2010]. Clinicamente, caracteriza-se por dor lombar ou no flanco e febre. Pode existir também, embora não seja tão característico, ardor miccional, urgência miccional, polaquiúria e tenesmo [Rolo et al, 2008]. É uma infecção relativamente frequente, afectando principalmente mulheres relativamente imunodeprimidas, tais como diabéticas e idosas [Costa e Príncipe, 2005].

Uretrite aguda designa a inflamação da mucosa que reveste o interior da uretra, quase sempre provocada por uma infecção desencadeada pela entrada neste canal, através do meato urinário, de vários tipos de microorganismos [Costa e Príncipe, 2005].

ITU não complicada designa a ITU na qual não se detectam alterações estruturais ou funcionais ou doenças associadas, que favoreçam ou potencializem a invasão infecciosa dos tecidos [Neal, 2008]. Cerca de 95% das ITU's são não complicadas [Dhakal et al, 2008].

ITU complicada quando existe uma anomalia anatómica ou funcional, ou alguma patologia pré-existente, que interfira com os mecanismos de defesa do hospedeiro, aumentando o risco de infecção e de insucesso terapêutico [Neal, 2008; Grabe et al, 2010].

É aquela em que coexistem uma ou várias das seguintes características: presença de cateter urinário ou cateterismo intermitente; obstrução urinária; litíase; refluxo vésico-uretérico; bexiga neurogénica; anomalia anatómica do tracto genito-urinário; insuficiência renal crónica; Diabetes mellitus; imunodepressão; infecção urinária pós-operatória ou após manipulação urológica; gravidez; género masculino; e infecção por microorganismos multiresistentes (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) [Rolo et al, 2008; Neal, 2008]. Uma ITU complicada é, também, definida pelo isolamento de $\geq 10^5$ UFC/ml de bactérias numa cultura de urina obtida por jacto intermédio ou de $\geq 10^4$ UFC/ml de bactérias

numa cultura de urina obtida por sonda vesical estéril ou punção suprapúbica estéril [Grabe et al, 2010].

ITU recorrente designa a ocorrência de três episódios de cistite aguda nos últimos 12 meses ou dois episódios nos últimos seis meses [Rolo et al, 2005].

ITU recidivante diz respeito à infecção pela mesma bactéria em menos de 2 semanas após término da antibioterapia [Rolo et al, 2005].

7. EPIDEMIOLOGIA

As Infecções do tracto urinário representam o segundo processo infeccioso de maior incidência, a seguir às infecções respiratórias, no que se refere a infecções extra-hospitalares [Foxman, 2003; Rolo et al, 2008].

As ITU's podem ocorrer em todas as faixas etárias e em ambos os sexos. No entanto, a incidência é maior na mulher do que no homem, principalmente devido ao menor comprimento da uretra feminina e à maior proximidade entre a uretra e o recto, permitindo uma maior facilidade de colonização por bactérias [Dhakal et al, 2008]. Cerca de 50% das mulheres, apresentam, pelo menos, um episódio de ITU ao longo da vida.

Vários estudos demonstraram que o contacto sexual constitui um dos factores de risco mais importantes de ITU nas mulheres [Rolo et al, 2008].

As ITU's não complicadas representam cerca de 95% da totalidade das ITU's, sendo o seu pico de incidência entre os 18 e os 39 anos, coincidindo com a idade de máxima actividade sexual na mulher [Hooton e Besser, 2004]. Os restantes 5% correspondem a ITU's complicadas [Dhakal et al, 2008].

Existe uma grande variabilidade internacional e mesmo inter-regional no que diz respeito à epidemiologia e aos padrões de resistência dos microorganismos causadores de ITU. É, por

isso, fundamental conhecer os principais agentes etiológicos de cada país, região e mesmo instituição, de forma a otimizar o seu tratamento.

8. ETIOLOGIA

As bactérias são as principais responsáveis pelas infecções do tracto urinário, embora também possam estar envolvidos fungos, protozoários e vírus.

As infecções do tracto urinário são causadas, maioritariamente, por bactérias aeróbias Gram-negativas, tais como *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., entre outras. Também são isolados, embora menos frequentemente, cocos Gram-positivos (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., entre outros), bactérias anaeróbias (*Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* spp.) e microorganismos que requerem técnicas especiais para serem identificados (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, entre outros) [Cologna et al, 1999].

As bactérias Gram-negativas provenientes do cólon são as mais frequentemente responsáveis pelos episódios de ITU, uma vez que, são estas que colonizam a zona urogenital. Uma minoria dos episódios possui uma etiologia exógena, isto é, são devidos a microorganismos ambientais introduzidos nas vias urinárias durante a sua manipulação [Rolo et al, 2008].

O principal agente etiopatogénico isolado nas ITU's adquiridas na comunidade é a *Escherichia coli* (80 a 90%). Muitos estudos na década passada tentaram perceber se esta espécie bacteriana é, como sempre se afirmou, um patogénio estritamente extracelular ou se pode invadir as células do tracto urinário. Verificou-se que a expressão bacteriana de organelos de aderência, conhecidos como fímbrias dos tipos I, II, S e F1C e adesinas Afa/Dr,

permitem que a *E. coli* invada as células epiteliais do tracto urinário do hospedeiro. A entrada nas células epiteliais da bexiga permite que as bactérias persistam quiescentes durante muito tempo, protegidas da resposta imunitária do hospedeiro e da acção dos antibacterianos, podendo multiplicar-se rapidamente [Dhakal et al, 2008].

9. FACTORES DE RISCO E PATOGÉNESE

Em condições normais, o tracto urinário é estéril, ao contrário do que acontece com outros sistemas do corpo humano em comunicação com o exterior. A contaminação com microorganismos da flora comensal dos sistemas gastro-intestinal ou genital que colonizam a região perineal, pode desencadear um processo infeccioso no tracto urinário.

A susceptibilidade à ITU decorre da interacção entre os factores de virulência do agente patogénico e os mecanismos de defesa do hospedeiro. O desequilíbrio entre estes dois factores permite a colonização e posterior infecção do tracto urinário previamente estéril.

Os principais factores de risco para ITU são apresentados na Tabela 1:

Sexo feminino
Disfunção miccional
Uropatia obstrutiva
Instrumentação uretral
Antibioterapia de amplo espectro prévia
Higiene pós-micção e pós-defecção em sentidos pósterio-anterior
Banho de imersão
Roupa interior demasiado apertada
Obstipação

Actividade sexual
Atraso na micção pós-coito
Uso de espermicidas
Gravidez

Tabela 1: Factores de risco para ITU [Drekonja e Johnson, 2008]

9.1. VIAS PATOGÉNICAS

As principais vias podem ser divididas, didacticamente, em:

- via ascendente;
- via hematogénea;
- via linfática;
- extensão directa de outros órgãos.

a) *Via ascendente*

É a mais frequente e importante via de infecção, na qual os patogénios ascendem a partir da uretra, especialmente as bactérias de origem entérica, tais como a *Escherichia coli* e outras da família *Enterobacteriaceae* [Grabe et al, 2010].

O nível de IgA local e a presença de bactérias dotadas de factores de aderência, tais como fímbrias, são importantes na fase inicial do processo infeccioso [Cologna et al, 1999].

O reduzido comprimento da uretra feminina e a maior proximidade entre a uretra e o recto são, também, permissivos do mecanismo de infecção.

b) *Via hematogénea*

A infecção através desta via não é frequente e está restrita a alguns microorganismos, tais como *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Candida*

albicans, que causam infecção primária noutra local do organismo. Ocorrem quando existem alterações da imunidade do paciente, doenças sistémicas de carácter infeccioso ou alterações anatómicas ou funcionais dos rins, que favoreçam a permanência do microorganismo.

c) *Via linfática*

A ITU originada a partir dos canais linfáticos também é rara. Ainda não existem estudos suficientes para caracterizá-la devidamente. Existem algumas situações nas quais poderia ocorrer por via ascendente, da bexiga para os rins, através de capilares linfáticos periureterais.

d) *Extensão directa a partir de outros órgãos*

As ITU's podem ocorrer, embora raramente, por extensão a partir de abscessos intraperitoneais associados às doenças inflamatórias intestinais, doença inflamatória pélvica e fístulas do trato genito-urinário, tais como fístulas vesico-vaginais e vesico-intestinais.

9.2. FACTORES DE VIRULÊNCIA DO AGENTE PATOGENICO

Algumas estirpes de *E. coli* expressam determinados factores de virulência, que lhes permitem a aderência e colonização do tracto urinário, bem como a migração ao longo deste. Só mesmo as estirpes com determinado grau de virulência são capazes de produzir uma infecção em doentes com aparelho urinário intacto [Alós, 2005].

Os principais factores de virulência são as fímbrias, os sideróforos e as toxinas [Bower et al, 2005; Servin, 2005]. Os organelos de aderência, tais como fímbrias do tipo I, II, S e F1C, promovem a aderência das bactérias às células e tecidos do hospedeiro. Cada bactéria pode produzir fímbrias antigénica e funcionalmente diferentes, um só tipo de fímbrias ou não produzir fímbrias. As fímbrias mais estudadas são as tipo I e II.

As fímbrias tipo I são expressas por estirpes não patogénicas e patogénicas de *E. coli* e facilitam a colonização da mucosa vaginal e vesical. Como a aderência às células alvo pode

ser bloqueada por D-manose, são denominadas manose-sensíveis. As fímbrias tipo II ou tipo P, denominadas manose-resistentes, ligam-se a receptores que se encontram na membrana celular das células uroepiteliais e dos eritrócitos (antígenos P).

Os sideróforos, tais como enterobactina, aerobactina e bacteriocina, permitem que a bactéria remova o ferro necessário do hospedeiro. O ferro é um importante factor de crescimento para a bactéria e, por isso, estas produzem os seus próprios sideróforos ou compostos quelantes do ferro [Dhakal et al, 2008].

As toxinas incluem a α -hemolisina e o factor citotóxico necrotizante do tipo 1, que podem alterar as cascatas de sinalização do hospedeiro, modular a resposta inflamatória e estimular a morte celular. Isto permite a libertação dos nutrientes necessários para as bactérias e o acesso aos tecidos do tracto urinário. Dados experimentais e epidemiológicos referem que, nenhum factor de virulência sozinho é suficiente para causar infecção. No entanto, a atempada e faseada expressão de múltiplos factores permite o estabelecimento de uma infecção urinária [Dhakal et al, 2008].

Outro factor de virulência da *Escherichia coli* é a síntese de glicocálice, formando o designado biofilme, que constitui uma camada de protecção ao seu desenvolvimento e sobrevivência em ambientes hostis [Soto et al, 2006]. As vantagens da criação desse biofilme pelas bactérias são: (1) protecção contra o sistema imunitário do hospedeiro, pois os leucócitos não conseguem penetrar essa camada; (2) perda de eficácia de antibióticos que, apesar de penetrarem a essa camada, não atingem concentrações suficientes no seu interior; (3) elevado controlo do seu microambiente pelas bactérias, concentrando os nutrientes, excluindo substâncias tóxicas, de forma a aumentar a taxa de metabolismo [Rodriguez-Martinez et al, 2007]

Vários estudos mostraram que a *E. coli*, antes considerada um patógeno extracelular, consegue invadir as células epiteliais do tracto urinário [Bower et al, 2005].

Ao entrar nas células do urotélio, a bactéria fica localizada no interior de vacúolos [Eto et al, 2006]. O destino da *E. coli* no interior desses organelos pode variar, dependendo do grau de diferenciação das células. No interior das células epiteliais imaturas, os vacúolos que contêm as bactérias são rodeados por uma rede de fibras de actina, limitando a replicação bacteriana. A *E.coli* pode persistir quiescente durante muito tempo dentro das células imaturas, sem causar quaisquer sintomas de ITU [Eto et al, 2006]. O estado de quiescência torna as bactérias menos susceptíveis aos mecanismos do sistema imunitário e à acção de muitos antibacterianos, os quais, muitas vezes, só atingem os microorganismos em replicação. O eventual ressurgimento das bactérias quiescentes pode originar infecções recorrentes ao longo da vida do indivíduo.

9.3. MECANISMOS DE DEFESA DO TRACTO URINÁRIO

A flora comensal da vagina, da região peri-uretral e da uretra inclui microorganismos que constituem uma barreira protectora contra a colonização por agentes patogénicos. Variações no valor de pH, nos níveis de estrogénios e o uso de agentes antimicrobianos, podem condicionar alterações da flora comensal e favorecer a colonização do epitélio por microorganismos patogénicos.

A urina de indivíduos saudáveis inibe o crescimento bacteriano, especialmente se o inóculo for pequeno. Os factores que determinam essa inibição são a osmolaridade, a concentração de ureia, a concentração de ácidos orgânicos e o pH. O crescimento bacteriano é inibido em ambientes com baixa osmolaridade e com elevada concentração de ureia e de ácidos orgânicos [Cologna et al, 1999].

Um dos principais mecanismos de defesa da bexiga é a eliminação de urina. Por outro lado, a mucosa vesical possui propriedades antimicrobianas e de antiaderência.

A nível renal, as regiões papilar e medular são zonas de grande susceptibilidade para infecção, devido à elevada osmolaridade, ao reduzido pH e ao reduzido fluxo sanguíneo. Por outro lado, o córtex é menos susceptível à infecção.

O sistema imunitário também tem um papel importante na defesa do tracto urinário, através da síntese de imunoglobulinas locais e séricas, na presença de infecção. A nível sérico, foram identificados anticorpos contra os antigénios O e K e, também, contra as fímbrias tipo I e II da *Escherichia coli* e Imunoglobulinas A e G. As últimas podem, também, ser identificadas na urina. As imunoglobulinas favorecem a opsonização bacteriana pelos fgócitos locais e diminuem a capacidade de aderência ao urotélio.

Se as bactérias não forem eliminadas pelos mecanismos acima mencionados, iniciar-se-á uma **colonização** (adesão do microorganismo ao urotélio, reprodução deste e eliminação por urina) ou uma **infecção** (implica lesão do epitélio vesical), dependendo do equilíbrio entre a virulência do microorganismo, o tamanho do inócuo e os mecanismos de defesa [Rolo et al, 2008].

10. INFECÇÕES URINÁRIAS NÃO COMPLICADAS

São assim designadas quando não se detectam alterações estruturais ou funcionais ou doenças associadas, que favoreçam ou potencializem a invasão infecciosa dos tecidos [Neal, 2008].

Dentro das infecções urinárias não complicadas, aprofundarei e explicarei melhor as cistites, devido à sua maior incidência relativamente aos outros tipos de ITU's mencionados e também à enorme abrangência deste tema e à necessidade de especificar o tipo mais frequente.

10.1. CISTITE AGUDA NÃO COMPLICADA

10.1.1. Etiologia

Os microorganismos responsáveis por este tipo de infecção são: a *Escherichia coli*, em 70% a 80% dos casos, e *Proteus mirabilis*, em 5 a 9 % dos casos [Kalmeter, 2003; Andreu e Panells, 2008]. Menos frequentemente são isolados *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Enterococcus* spp. Segundo um estudo português, as espécies isoladas com maior frequência são as que estão representadas no gráfico 1.

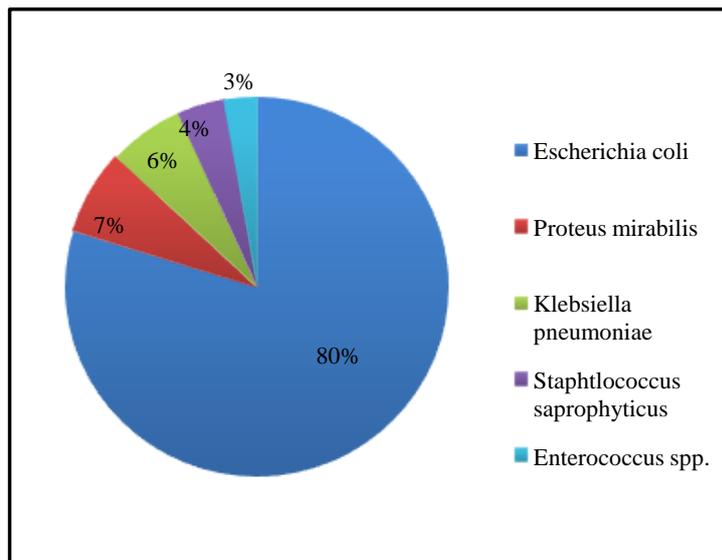


Gráfico 1: Etiologia da cistite aguda [Rolo et al, 2008].

10.1.2. Patogénese

A porta de entrada é, geralmente, a via ascendente, desde a região que circunda o meato uretral, vagina e flora fecal [Costa e Príncipe, 2005].

O maior factor de risco para cistite aguda, numa mulher jovem, é o coito [Alós, 2005].

10.1.3. Clínica e Diagnóstico

A clínica é muito sugestiva, caracterizando-se pela presença de sintomas do tracto urinário inferior (LUTS), tais como dor suprapúbica, ardor miccional, urgência miccional e polaquiúria. Habitualmente não existe febre, dor lombar ou no flanco, nem outros sintomas constitucionais [Rolo et al, 2008].

O diagnóstico de cistite aguda pode ser feito com elevada probabilidade baseado na clínica [Grabe te al, 2008].

Quanto ao diagnóstico laboratorial, pode utilizar-se, inicialmente, a tira reactiva. Se esta for negativa, e permanecer a suspeita clínica, opta-se pela análise sumária e/ou cultura da urina [Rolo et al, 2008]. A tira reactiva permite a detecção de alguns elementos importantes, que podem colocar a hipótese de infecção, tais como pH, sangue, leucócitos, nitritos, proteínas e glicose. Permite detectar também corpos cetónicos, bilirrubina e urobilinogénio.

Os níveis de glicose na urina, na presença de infecção, estão bastante diminuídos, uma vez que, a glicose é metabolizada pelas bactérias existentes.

A presença de nitritos é, geralmente, indicadora de infecção causada por bactérias Gram-negativos (excepto por *Pseudomonas aeruginosa*). As bactérias reduzem os nitratos a nitritos, que em condições normais não existe na urina. A presença de nitritos na urina é altamente específica, embora a sensibilidades seja baixa, pois requer que a multiplicação bacteriana ocorra no interior da bexiga. De salientar que as bactérias Gram-positivas e *Pseudomonas aeruginosa* não produzem nitritos [Cologna et al, 1999].

A análise sumária da urina, além da determinação de parâmetros, tais como densidade, pH, glicose, corpos cetónicos, sangue, proteínas, nitritos, leucócitos e urobilinogénio, também inclui a observação microscópica do sedimento urinário.

Na presença de cistite, a análise da urina pode revelar leucocitúria. Considera-se leucocitúria quando existe um valor superior a 10 leucócitos por campo de observação e indica a possibilidade de existência de ITU. No entanto, a ausência de leucócitos não descarta a hipótese de infecção, já que estas células lisam rapidamente em urina ácida.

Pode existir também hematúria, especialmente, quando a infecção é causada por *Staphylococcus saprophyticus*.

No entanto, o diagnóstico é, muitas vezes, confirmado pela urocultura, que revela o número de UFC do agente patogénico envolvido na ITU por cada mililitro de urina. Após a identificação do microorganismo, deve realizar-se o teste de sensibilidade aos antibióticos.

A amostra de urina pode ser obtida de quatro formas: por jacto intermédio, por sonda vesical estéril, por punção suprapúbica estéril ou por saco colector. A amostra obtida através do jacto urinário deve ser realizada após limpeza dos órgãos genitais e nas mulheres apenas a parte intermédia do jacto deve ser usada, uma vez que, a parte inicial se encontra contaminada por bactérias periuretrais e vaginais.

A escolha apropriada do método de colheita de urina é crucial no diagnóstico de ITU. Por um lado, nas colheitas por sonda vesical e por punção suprapúbica, há uma redução do risco de contaminação da amostra e do número de falsos positivos, mas são métodos mais invasivos e dolorosos, recomendados em doentes algaliados. A colheita por saco colector não é invasiva, no entanto está associada a um elevado número de falsos positivos, estando indicada em crianças sem controlo dos esfíncteres.

Após colheita, a urina deve ser transportada ao laboratório o mais rapidamente possível. Deverá ser cultivada até uma hora após a colheita ou, alternativamente, refrigerada a 4°C, devendo, neste caso, ser processada até às 24 horas após a colheita. Salienta-se que, após colheita, os microrganismos presentes continuam a multiplicar-se [Martina et al, 1999].

Os exames complementares necessários ao diagnóstico de cistite aguda cingem-se, habitualmente, à urocultura com teste de sensibilidade aos antibióticos, que devem ser feitos antes de iniciar a antibioterapia. Por isso, o diagnóstico por exames imagiológicos é, habitualmente, desnecessário.

10.1.4. Tratamento

A terapêutica consiste num regime de antibioterapia, pois o sucesso clínico é significativamente mais provável em mulheres tratadas com antibióticos, do que com placebo [Vouloumanou et al, 2009].

As características das cistites, habitualmente leves e sem complicações, fizeram com que a tomada de decisões fosse empírica. A escolha dos antibióticos a utilizar empiricamente deve ter em conta: o espectro e a susceptibilidade dos uropatógenos face aos antimicrobianos, a eficácia, a tolerabilidade, os efeitos secundários e o custo [Grabe et al, 2010].

No nosso país, as recomendações terapêuticas actuais são:

- Primeira escolha: Fosfomicina trometamol 3 g dose única; Nitrofurantoína 100 mg/6 horas, durante 5 a 7 dias.

- Segunda escolha: Cotrimoxazol (Sulfametoxazol+Trimetoprim) 800+600 mg/12 horas, durante 3 dias (em zonas com resistências inferiores a 20%);

Quinolonas (em zonas com resistências inferiores a 20%) – Ciprofloxacina 500 mg/12 horas, durante 3 dias, ou Norfloxacina 400 mg/12 horas, durante 3 dias, ou Levofloxacina 200 mg/24 horas, durante 3 dias;

Pivmecilinam 200 mg/12 horas, durante 7 dias.

- Terceira escolha: Amoxicilina+Ácido clavulânico 500+125 mg/8 horas, durante 5 dias; Cefixima 400 mg/24 horas, durante 3 dias [Rolo et al, 2008].

A fosfomicina trometamol é um fármaco que, embora seja administrado em dose única, mantém concentrações eficazes durante três dias, possibilitando uma erradicação bacteriológica a curto prazo. Relativamente à segurança, vários estudos mostraram que a dose única e os tratamentos de três a sete dias foram equivalentes [Schito, 2003].

A nitrofurantoína não é um fármaco útil para o tratamento durante 3 dias, sendo recomendada a duração de 5 a 7 dias [Goettsch et al, 2004]. Apesar da sua utilização frequente durante muitos anos, as taxas de resistência para *E. coli* e *S. saprophyticus* ainda são baixas na Europa [Kahlmeter, 2003]. No entanto, não é activa contra *P. mirabilis* e *Klebsiella spp.*, isolados frequentemente na cistite [Kahlmeter, 2003]. Quanto à segurança, não se

observam reacções adversas graves quando se é utilizada a longo prazo em doses baixas na profilaxia das infecções urinárias em mulheres.

O Cotrimoxazol ou o Trimetoprim poderiam ser considerados fármacos de primeira linha para o tratamento empírico, mas apenas em zonas com taxas de uropatógenos resistentes inferiores a 20%, uma vez que existe uma correlação entre a susceptibilidade e a erradicação da *E. coli* por um lado, e a resistência e persistência dos uropatógenos por outro [Rolo et al, 2008].

As fluoroquinolonas (Ciprofloxacina, Norfloxacina, Levofloxacina) são equivalentes ao Cotrimoxazol quando administradas em tratamentos curtos de 3 dias. No entanto, são mais caras que o Cotrimoxazol e, por isso, não se recomendam como primeira linha no tratamento empírico, excepto em zonas com taxas de resistências a Trimetoprim superiores a 20%. O surgimento de resistências às fluoroquinolonas fez com que se começasse a duvidar do seu amplo uso para o tratamento rotineiro das infecções do tracto urinário, apesar de não existirem estudos publicados que demonstrem que os tratamentos curtos resultem na selecção de flora resistente às mesmas [Hooton, 2003; Rolo et al, 2008].

No entanto, nalguns países a resistência da *E. coli* às quinolonas aumentou mais de 10%, devendo, nestes casos, considerar-se o tratamento com outros fármacos alternativos.

Os beta-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, entre outros) são fármacos menos eficazes no tratamento da ITU's do que os mencionados anteriormente. As cefalosporinas orais de primeira e segunda geração não se recomendam como antibacterianos de primeira linha para tratamentos de três dias das ITU's não complicadas. Em geral, para a associação de amoxicilina e ácido clavulânico recomenda-se tratamentos de 5 a 7 dias.

Quanto à via de administração, não há dúvidas de que a via oral é a mais utilizada, uma vez que, as formas clínicas deste tipo de infecção são, geralmente, leves ou moderadas.

A duração do tratamento tem vindo a diminuir, passando de regimes de antibioterapia de sete dias a três dias e a um dia. O objectivo desta diminuição foi melhorar a adesão, reduzir os custos e diminuir a frequência das reacções adversas [Rolo et al, 2008].

Os regimes de dose única têm-se associado a uma taxa de recorrências mais elevada e menor sucesso terapêutico do que os regimes vários dias. Os tratamentos clássicos de sete dias têm maior eficácia e menor taxa de resistências, embora estejam associados a maior frequência de reacções adversas [Drekonja e Johnson, 2008]. Os regimes de três dias têm demonstrado ter uma eficácia igual à dos tratamentos de sete dias, sendo preferíveis devido ao seu melhor cumprimento, aos seus custos mais reduzidos e à menor frequência de reacções adversas [Rolo et al, 2008].

A seguir, apresento a proposta de abordagem diagnóstica e terapêutica da ITU, segundo Rolo et al (Figura 2):

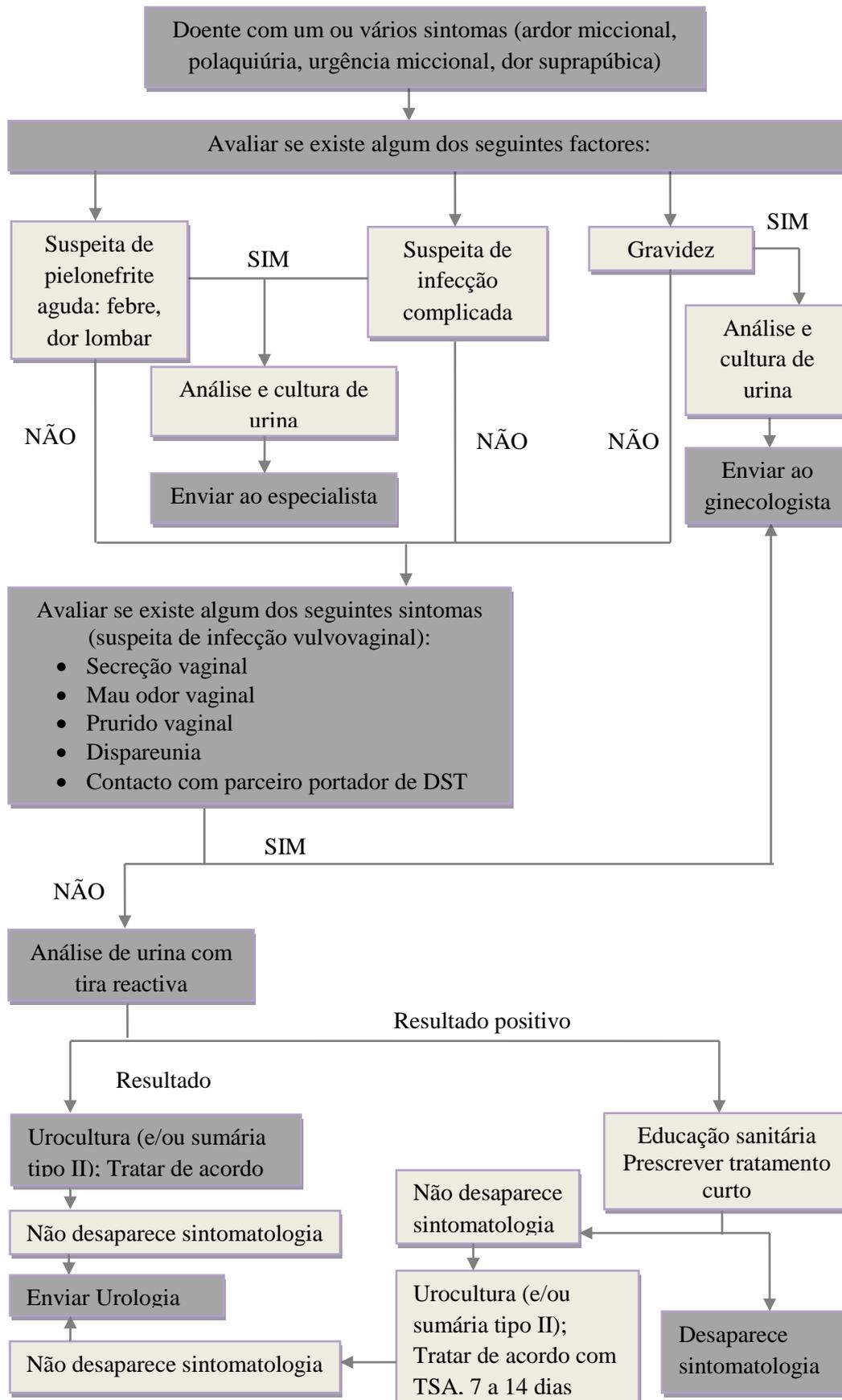


Figura 2: Proposta de abordagem diagnóstica e terapêutica da ITU [Rolo et al, 2008]

Após o fim da antibioterapia, se não existirem sintomas, não é necessário realizar análise de urina ou urocultura. Se os sintomas não resolveram ou houver recorrência, deve-se repetir urocultura e TSA e prescrever um regime de antibioterapia diferente do inicial, durante 7 dias.

10.2. URETRITE AGUDA

10.2.1. Classificação e Etiologia

Os patógenos penetram na uretra através do meato urinário, na maioria das vezes na sequência de relações sexuais desprotegidas com indivíduos infectados. Este tipo de contágio origina as denominadas **uretrites sexualmente transmissíveis**.

Estas infecções podem ser classificadas em dois grupos, consoante os microorganismos responsáveis: uretrites gonocócicas - causadas por *Neisseria gonorrhoeae* - e uretrites não gonocócicas - causadas por outros microorganismos, tais como *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, o protozoário *Trichomonas vaginalis*, o fungo *Candida albicans* e o vírus Herpes simples [Costa e Príncipe, 2005].

Existe uma correlação entre promiscuidade e baixo nível sócio-económico, e a frequência de uretrites por *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* [Grabe et al, 2010].

Nalguns casos, ainda que muito menos frequentes, a uretrite não é provocada pelo contacto sexual, mas sim pela introdução de algalias contaminadas ou como consequência da penetração de microorganismos provenientes da zona envolvente da uretra, sobretudo do recto. Nestes casos, designam-se **uretrites inespecíficas**. Os microorganismos responsáveis por este tipo de infecção são, habitualmente, os mesmos que costumam estar envolvidos na cistite, ou seja, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, entre outros.

A uretrite inespecífica pode afectar qualquer pessoa, mas é particularmente frequente quando existem anomalias anatómicas, como por exemplo, hipospádias ou estenose da uretra ou do meato urinário.

Até há alguns anos, a uretrite gonocócica constituía a forma mais frequente das uretrites sexualmente transmissíveis. Contudo, actualmente, as mais comuns são a uretrite não gonocócica e a uretrite inespecífica [Grabe et al, 2010].

10.2.2. Clínica e Diagnóstico

Clinicamente, a uretrite caracteriza-se por corrimento uretral e ardor miccional [Grabe et al, 2010]. As características do corrimento variam consoante o tipo de uretrite. Nas uretrites gonocócicas, o corrimento costuma ser abundante e espesso, de tonalidade amarela-esverdeada. Nas uretrites inespecíficas, o corrimento é mais escasso e de tonalidade esbranquiçada [Costa e Príncipe, 2005].

É importante salientar que estas manifestações são mais intensas e evidentes nos homens, enquanto nas mulheres a uretrite tende a complicar-se rapidamente com cistite, o que faz com que os seus sintomas sejam muito idênticos aos da cistite.

Para o diagnóstico, efectua-se a colheita de corrimento uretral (com zaragatoa) para exame directo e cultura. Também devem ser realizados exame micológico e exame parasitológico, para identificar o microorganismo responsável. O exame directo com coloração de Gram é um método com elevada sensibilidade e especificidade para identificar tanto a uretrite como a presença ou ausência de infecção gonocócica [Grabe et al, 2010].

10.2.3. Tratamento

O tratamento varia consoante se trata de uma uretrite gonocócica ou de uma uretrite não gonocócica.

Nas uretrites gonocócicas, as recomendações terapêuticas são:

- Primeira linha: Cefixima 400mg v.o. dose única ou Ceftriaxona 1g i.m. dose única;
- Alternativas: Ciprofloxacina 500mg v.o. dose única ou Ofloxacina 400 mg v.o. dose única ou Levofloxacina 250mg v.o. dose única [Workowski e Berman, 2002].

É importante referir que, em alguns países, as fluoroquinolonas não estão recomendadas para o tratamento da uretrite gonocócica, devido ao aumento das taxas de resistência da *Neisseria gonorrhoeae* a esta classe de antibacterianos. Na Europa, o conhecimento da susceptibilidade local dos patogénios às fluoroquinolonas é mandatório para o correcto tratamento deste tipo de uretrite [Grabe et al, 2010].

Nas uretrites não gonocócicas, as opções terapêuticas são []:

- Primeira linha: Azitromicina 1g v.o. dose única ou Doxiciclina 100mg/12 horas v.o., durante 7 dias;
- Alternativas: Eritromicina v.o. 500mg/6 horas, durante 7 dias, ou Ofloxacina v.o. 300mg/12 horas, durante 7 dias, ou Levofloxacina v.o. 500mg/24 horas, durante 7 dias [Grabe et al, 2010].

A doxiciclina e a azitromicina são igualmente eficazes no tratamento de infecções por *Chlamydia*. No entanto, se a infecção é causada por *Mycoplasma genitalium*, a azitromicina é mais eficaz, não estando indicada a prescrição de doxiciclina [Falk et al, 2003]. A eritromicina é menos eficaz e causa maior número de efeitos secundários.

Se o tratamento acima mencionado falhar, deve-se considerar a realização de nova terapêutica, também eficaz contra *Trichomonas vaginalis*, tal como a associação de Metronidazol (2g v.o., dose única) e Eritromicina (500mg/6 horas v.o., durante 7 dias).

Nas restantes uretrites, estão indicados fármacos com actividade específica contra os microorganismos em causa quer sejam fungos ou vírus.

É fundamental não esquecer o tratamento simultâneo do parceiro sexual, e enquanto a infecção permanece activa, recomenda-se a abstinência sexual.

Caso se proceda ao seu oportuno tratamento, as uretrites costumam ceder rapidamente sem originar complicações ou sequelas [Costa e Príncipe, 2005].

10.3. PIELONEFRITE AGUDA NÃO COMPLICADA

10.3.1. Etiologia

Os patogénios responsáveis são bactérias Gram-negativas, tais como *Escherichia coli* (mais de 80% casos), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp. Estão também envolvidas, embora menos frequentemente, bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis* [Costa e Príncipe, 2005]. A etiologia é semelhante àquela mencionada na cistite aguda, à excepção de *Staphylococcus saprophyticus* que raramente causa pielonefrite [Drekonja e Johnson, 2008].

10.3.2. Patogénese

A via ascendente a partir do tracto urinário inferior é, habitualmente, a porta de entrada, podendo ocorrer também por via hematogénea, via linfática ou por extensão directa.

10.3.3. Clínica e Diagnóstico

Clinicamente, caracteriza-se por dor lombar ou no flanco e febre, acompanhados, algumas vezes, por náuseas, vômitos e anorexia. Pode existir também ardor miccional, urgência miccional e polaquiúria. Ao exame físico, pode existir taquicardia, taquipneia, dor à palpação renal bimanual do lado afectado, e Murphy renal positivo [Drekonja e Johnson, 2008].

O diagnóstico de pielonefrite aguda é, habitualmente, clínico, não sendo necessária confirmação por imagiologia, pois esta é normal em mais de 70% dos casos [Costa e Príncipe, 2005].

No entanto, perante a suspeita de pielonefrite, deve solicitar-se hemograma completo e proteínas de fase aguda, nomeadamente a proteína-C reactiva, LDH e fibrinogénio. Nas pielonefrites observa-se, frequentemente, leucocitose com neutrofilia e aumento das proteínas de fase aguda. Pode, também, solicitar-se ionograma, ureia e creatinina plasmáticas, para avaliar a função renal.

No sedimento urinário pode existir leucocitúria, proteinúria e cilindrúria. Este último é um sinal patognomónico de atingimento renal. Outro achado característico na pielonefrite é a osmolaridade baixa, uma vez que a capacidade de concentração está reduzida.

10.3.4. Tratamento

O tratamento da pielonefrite tem sofrido alterações ao longo dos anos. No passado, a maioria dos pacientes eram tratados com antibioterapia endovenosa e hoje a terapêutica pode, em muitos casos, ser efectuada por via oral, em ambulatório [Drekonja e Johnson, 2008].

O regime de tratamento depende, essencialmente, do estado geral do indivíduo e da gravidade da infecção [Drekonja e Johnson, 2008].

No caso de indivíduos com bom estado geral e com formas ligeiras e moderadas de pielonefrite, o tratamento pode ser feito em ambulatório. Antes de iniciar o tratamento, é mandatória a realização de urocultura e teste de sensibilidade aos antibióticos. A antibioterapia é feita por via oral e recomenda-se a utilização de:

- Ciprofloxacina 500-750mg/12 horas, durante 7 a 10 dias, ou Levofloxacina 250-500mg/24 horas, durante 7 a 10 dias, ou Levofloxacina 750mg/24horas, durante 5 dias. Todas como **primeira linha** se a taxa de resistência a *E. coli* é inferior a 10% [Klausner et al, 2007; Peterson et al, 2008; Talan et al, 2000];

- Cefpodoxima proxetil 200mg/12 horas, durante 10 dias, ou Ceftibuteno 400mg/24 horas, durante 10 dias [Cronberg et al, 2001]. Ambas como **alternativas**, pois têm menor eficácia do que as fluoroquinolonas;

- Sulfametoxazol-Trimetoprim 160/800mg/12horas, durante 14 dias, ou Amoxicilina+Ácido clavulânico 0,5/0,125g/8horas, durante 14 dias [Talan et al, 2000]. Apenas utilizados se o patogénio isolado é Gram-positivo e é susceptível a estes antibacterianos.

Recomenda-se também o repouso e a hidratação oral [Costa e Príncipe, 2005]. No fim do tratamento, deve realizar-se nova urocultura para confirmar o sucesso terapêutico.

Nos doentes imunodeprimidos, com formas clínicas severas, o tratamento tem algumas diferenças. Devem ser tratados em regime de internamento hospitalar, iniciando antibioterapia por via endovenosa. As indicações para hospitalização são: náuseas, vômitos, hipotensão e taquicardia, que sugerem envolvimento sistémico mais grave [Drekonja e Johnson, 2008]. Nestes casos deve, igualmente, realizar-se urocultura antes do tratamento, mas também hemoculturas. A escolha dos antibióticos deve dar preferência a uma destas hipóteses:

- Uma fluoroquinolona: Ciprofloxacina 400mg/12 horas, ou Levofloxacina 750mg/24 horas, durante 7 a 10 dias. Ambas como **primeira linha** se a taxa de resistência a *E. coli* é inferior a 10% [Talan et al, 2000; Klausner et al, 2007];

- Uma cefalosporina de terceira geração: Ceftriaxona 1-2g/24horas ou Cefepima 1-2g/12horas [Wells et al, 2004];

- A associação de uma aminopenicilina e um inibidor das β -lactamases: como por exemplo Amoxicilina+Ácido clavulânico 1,5g/8horas ou Piperacilina+Tazobactam 2,5-4,5g/8horas [Naber et al, 2002]. Esta associação é usada quando o patogénio isolado é Gram-positivo e é susceptível a estes antibacterianos;

- Nos locais com taxas de resistência a fluoroquinolonas superiores a 10%, a antibioterapia inicial deve considerar-se a prescrição de um aminoglicosídeo ou um carbapenem, como por exemplo a Gentamicina 5mg/kg/24horas ou Ertapenem 1g/24horas ou Imipenem/Cilastatina 0,5/0,5g/8horas [Naber et al, 2002; Wells et al, 2004].

O tratamento parentérico é efectuado até melhoria clínica, após a qual deve ser mudado para terapêutica por via oral, utilizando um dos esquemas acima mencionados (para as formas clínicas ligeiras de pielonefrite), de forma a completar duas semanas de antibioterapia [Grabe et al, 2008]. Outros autores defendem que o tratamento parentérico deve realizar-se durante 5 a 7 dias, complementando-se com antibioterapia oral, durante 10 a 14 dias adicionais [Drekonja e Johnson, 2008].

11. INFECÇÕES URINÁRIAS COMPLICADAS

É uma infecção associada a, pelo menos, uma condição, que pode ser uma anomalia estrutural ou funcional do tracto urinário ou uma patologia subjacente que interfira com os mecanismos de defesa do hospedeiro, aumentando o risco de infecção e de insucesso terapêutico [Neal, 2008; Grabe et al, 2010]. Cerca de 5% de todas as ITU's são complicadas [Dhakal et al, 2008].

11.1. CONDIÇÕES PREDISPOENTES PARA ITU COMPLICADA

a) Presença de cateter urinário ou cateterismo intermitente

Esta condição predispõe o indivíduo a uma infecção urinária complicada, uma vez que, existe maior risco de infecção, e portanto, maior o número de vezes em que é necessária antibioterapia, o que facilita o aparecimento de infecções por microorganismos resistentes. Vários estudos demonstraram que na presença de cateter, a urina, inicialmente estéril, torna-se colonizada algumas semanas depois da sua colocação.

b) Obstrução urinária

É importante assumir que, mesmo uma obstrução corrigida, pode não estar completamente resolvida [Melekos et al, 2000]. A obstrução permite o prolongamento da duração da bacteriúria por meios mecânicos e também interfere na resposta imune local e sistémica, evitando o seu óptimo funcionamento. Além disso, as bactérias são capazes de alterar o seu microambiente, permitindo o prolongamento da sua sobrevivência e o aumento da colonização e do crescimento [Neal, 2008]. O processo infeccioso só por si aumenta o grau

de obstrução e alguns produtos do metabolismo bacteriano diminuem a peristalse do tracto urinário.

c) Género masculino

Alguns clínicos sugerem que o género masculino só por si é um critério para considerar uma ITU como complicada [Foxman, 2003]. O maior comprimento da uretra masculina (barreira mecânica mais extensa) e a natureza antibacteriana das secreções prostáticas reduzem a incidência de ITU's no homem.

Devido a este menor risco de infecções do tracto urinário no homem do que na mulher, uma ITU no género masculino deve levantar a hipótese de existência de uma condição subjacente [Neal, 2008].

d) Diabetes mellitus

Algumas patologias médicas constituem factores de risco para ITU, sendo a Diabetes uma das mais importantes. Os indivíduos diabéticos são mais susceptíveis a este tipo de infecções e as complicações são mais frequentes e específicas do que no indivíduo não diabético [Ribera et al, 2006].

Uma condição que é quase exclusiva dos diabéticos é a pielonefrite enfisematosa, um tipo específico de pielonefrite em que existe gás no parênquima renal [Falagas et al, 2007].

Por último, verificou-se que existe um grande número de diabéticos com bacteriúria assintomática.

e) Insuficiência renal crónica

Os pacientes com insuficiência renal são outro grupo de risco elevado para ITU's complicadas. Na insuficiência renal existe uma diminuição do fluxo sanguíneo renal e,

consequentemente, uma diminuição da resposta imunitária local e sistémica, o que aumenta a capacidade de colonização bacteriana. O nível elevado de ureia no sangue, uma das consequências da doença, prejudica o sistema imunitário, tornando difícil a eliminação da infecção.

Nos pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal a incidência de ITU's é mais elevada e algumas são secundárias a outras infecções noutra local [Kaminska et al, 2002].

f) Imunodepressão

A imunodepressão é o efeito pretendido quando se prescrevem determinados fármacos, nomeadamente os imunossuppressores, tais como os corticosteróides. Existe uma diminuição das respostas imunitárias celular e humoral. Por esse motivo um dos efeitos secundários é o aumento da susceptibilidade a infecções, incluindo as ITU's [Neal, 2008].

Por outro lado, algumas patologias conferem um certo grau de imunodepressão, tais como a Diabetes, doenças do tecido conjuntivo, doenças hematológicas, infecção por VIH, entre outras, e portanto predispõem ao aparecimento de infecções do tracto urinário complicadas.

g) Litíase

A complicação mais grave da litíase é a obstrução. A obstrução por um cálculo associada a ITU é uma situação urgente, devido ao risco de sépsis. Além disso, os cálculos podem tornar-se infectados, uma vez que, as bactérias podem “abrigar-se” nos interstícios do cálculo e estabelecem o seu próprio biofilme [Ulett et al, 2007], tornando-se difícil, ou mesmo impossível, erradicá-las sem remover os cálculos.

Alguns cálculos resultam da infecção, principalmente os cálculos de fosfato de magnésio e amónia e os de carbonato de cálcio, uma vez que, algumas bactérias facilitam a precipitação destes sais, promovendo a formação de cálculos e perpetuando a infecção.

Nestes casos, a duração do tratamento da ITU é prolongada.

h) Infecção urinária pós-operatória ou após manipulação urológica

Quando a cirurgia do tracto urinário é necessária, seja por obstrução, litíase ou outra causa, o tracto urinário torna-se mais susceptível a infecção e à sua persistência ou recorrência [Neal, 2008]. Descontinuidades ou irregularidades do urotélio podem servir de ponto de partida para ITU.

i) Infecção por microorganismos multiresistentes (Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa e Klebsiella pneumoniae)

A infecção por estas bactérias é mais frequente em pacientes que possuem alguma anomalia funcional ou estrutural do tracto urinário ou uma patologia subjacente, do em pacientes com tracto urinário normal.

As taxas de resistência destas bactérias aos antibacterianos são mais elevadas, pelo que quando são isoladas numa ITU, esta é, habitualmente, considerada uma ITU complicada [Neal, 2008].

j) Anomalia anatómica ou funcional do tracto genito-urinário

A maioria das anomalias são congénitas e manifestam-se cedo na vida. Refluxo vésico-uretérico, estenose da junção ureteropélvica e válvulas da uretra (anterior ou posterior) são exemplos das anomalias mais frequentes. Todas têm sido associadas a uma incidência

aumentada de ITU, bem como a uma necessidade de prolongamento da duração da antibioterapia ou de intervenção cirúrgica.

Outras anomalias estruturais incluem doença poliquística renal, estenose da artéria renal, trombose da veia renal, entre outras.

Apesar da correção dessas anomalias reduzir a incidência de ITU, o risco de ITU complicada mantém-se elevado em relação à população geral [Neal, 2008].

k) Bexiga neurogénica

Os pacientes com disfunção miccional, incluindo aqueles com bexiga neurogénica, são uma proporção significativa de ITU's complicadas. São patologias incluídas neste grupo por duas razões. A primeira é a presença frequente de urina residual, devido ao esvaziamento incompleto, facilitando o crescimento bacteriano. A segunda é a elevada pressão de micção, que leva a uma redução do fluxo sanguíneo renal, prejudicando a função renal e a resposta imunitária à infecção.

Estes factores levam a um incompleto esvaziamento da bexiga, que contribui para o aparecimento de bactérias, colonização e diminuição da sua eliminação pelos fármacos anti-infecciosos [Neal, 2008].

l) Gravidez

O útero gravídico, dependendo da idade gestacional, é responsável por alterações anatómicas e por uma uropatia obstrutiva relativa na mulher grávida, devido à redução da contractilidade do músculo liso, não só do útero, como também da bexiga e do ureter. Por isso, na gravidez, uma ITU deve ser considerada como complicada.

O estado hormonal durante a gravidez também tem um papel importante na infecção. Os níveis de progesterona estão intimamente relacionados com a reduzida motilidade ureteral, aumentando a predisposição para ITU [Bánhidý et al, 2006].

11.2. FACTORES DE VIRULÊNCIA DO AGENTE PATOGENICO

Um amplo espectro de bactérias pode causar uma ITU complicada e tendem a ser mais resistentes aos antibacterianos do que as bactérias isoladas nas ITU's não complicadas. *Escherichia coli*, *Proteus*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia spp.* e *Enterococcus* são os patógenos frequentemente encontrados.

As bactérias da família *Enterobacteriaceae* são as predominantes (60-75%), sendo a *Escherichia coli* a mais frequentemente envolvida [Grabe et al, 2010]. A *Escherichia coli* é a bactéria Gram-negativa mais comum nos tractos gastro-intestinal e génito-urinário. Tem inúmeras vantagens de sobrevivência para colonizar e estabelecer a infecção, em relação às outras Gram-negativas dessa família [Neal, 2008].

A maioria das estirpes de *E. coli* tem estruturas de superfície que se ligam a locais específicos nas células uroteliais. As mais importantes são as fímbrias, especialmente as tipo I e as tipo II (ou fímbrias P), que têm uma função de aderência, permitindo que as bactérias ascendam facilmente no tracto urinário.

Outra característica vantajosa destas bactérias é a síntese de glicocálice, formando o designado biofilme, que constitui uma camada de protecção ao seu desenvolvimento e sobrevivência em ambientes hostis [Soto et al, 2006]. Outra espécie Gram-negativa com esta característica e que é, muitas vezes, responsável por ITU complicada é a *Pseudomonas aeruginosa*.

As bactérias Gram-positivas, principalmente as dos géneros *Streptococcus* e *Staphylococcus*, também são responsáveis por ITU's complicadas [Foxman, 2003]. Estas bactérias disseminam facilmente por via hematogénea, podendo ter origem numa infecção distante no organismo e atingir o tracto urinário. Um exemplo é a bactéria *Staphylococcus aureus* [Ekkelenkamp et al, 2007].

11.3. CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Podem ou não existir sintomas, tais como disúria, urgência miccional, polaquiúria, dor suprapúbica ou no flanco e febre. A apresentação clínica pode variar de ITU pós-operatória associada a cateter, que se resolve após remoção do cateter, a pielonefrite obstrutiva aguda com urosépsis iminente [Grabe et al, 2010].

São necessários dois critérios para definir uma ITU como complicada: urocultura positiva (com isolamento de $\geq 10^5$ UFC/ml de bactérias numa cultura de urina obtida por jacto intermédio ou de $\geq 10^4$ UFC/ml de bactérias numa cultura de urina obtida por sonda vesical estéril ou punção suprapúbica estéril) e presença de uma ou mais condições predisponentes mencionadas na alínea 3.2.1.

Nas ITU's complicadas podem ser necessárias alguns dos seguintes exames complementares, para esclarecimento da etiologia do quadro clínico:

- Ecográficos - Ecografias renal, vesical (com resíduo pós-miccional) e pélvica;
- Radiológicos - Raio-X simples do aparelho urinário, Urografia de eliminação, Cistografia retrógrada e miccional, Uretrografia;
- Cintigráficos - Cintigrafia renal, Renograma, Gama-cistografia;
- Endoscópicos - Uretroscopia, Cistoscopia, eventual Ureteroscopia;

- Bacteriológicos especiais - por exemplo, pesquisa de Bacilo de Koch urinário [Dias et al, 2008].

11.4. TRATAMENTO

Estas infecções estão normalmente associadas a elevada prevalência de resistência aos antibacterianos e elevadas taxas de falência do tratamento, se a condição subjacente não for corrigida [Neal, 2008].

A estratégia de tratamento depende da gravidade da infecção. Engloba três objectivos: antibioterapia adequada, correcção da anomalia urológica e tratamento de suporte, se necessário. O internamento é, muitas vezes, necessário, dependendo da severidade.

O tratamento empírico de uma ITU complicada sintomática requer o conhecimento do espectro de patogénios possíveis e dos padrões de resistência local, bem como a avaliação da gravidade da anomalia urológica subjacente (incluindo a avaliação da função renal) [Grabe et al, 2010].

Muitos ensaios terapêuticos têm sido publicados acerca do uso de antibióticos específicos nas ITU's complicadas. Infelizmente, a maioria tem uso limitado na abordagem prática do paciente, devido a limitações tais como: fraca caracterização da população alvo, avaliação pouco clara da gravidade da doença e ausência de distinção precisa entre infecções adquiridas na comunidade e nosocomiais.

O uso intensivo de qualquer antibiótico, especialmente quando é usado em pacientes com elevada probabilidade de infecções recorrentes, originará o aparecimento de microorganismos resistentes em infecções subsequentes. Sempre que possível, a terapêutica empírica deve ser substituída por uma terapia adequada ao (s) microorganismo (s) identificados na urocultura. Portanto, a amostra de urina para urocultura deve ser colhida antes do início da antibioterapia

e a selecção do agente antibacteriano deve ser reavaliada assim a cultura esteja disponível [Grabe et al, 2010].

Para o tratamento empírico, recomenda-se a utilização de uma fluoroquinolona com excreção renal, uma vez que, tem um largo espectro de actividade antibacteriana, cobrindo a maioria dos patogénios usualmente responsáveis, e atinge elevadas concentrações tanto na urina, como nos tecidos urogenitais. Pode ser administrada por via oral ou parentérica.

Como alternativas pode-se utilizar a associação de uma aminopenicilina e um inibidor das β -lactamases, uma cefalosporina de 3^a geração ou um aminoglicosídeo no caso de ser necessário tratamento via parenteral.

No caso de falência da terapêutica inicial, recomenda-se a mudança para um antibiótico com espectro mais abrangente, que seja activo contra *Pseudomonas*, tais como uma fluoroquinolona (se não foi utilizada inicialmente), ou a associação de uma penicilina mais abrangente, a piperacilina, com um inibidor das β -lactamases, ou um carbapenem. Vários estudos demonstraram que, a terapêutica empírica nas ITU's severas em que os pacientes estão internados, deve incluir um antibiótico anti-*Pseudomonas* por via intravenosa, devido ao risco aumentado de urosépsis [Carson et al, 2004].

Os pacientes podem, geralmente, ser tratados em ambulatório, realizando antibioterapia por via oral. Nos casos mais severos, pode ser necessário internamento e antibioterapia via parentérica. A associação de um aminoglicosídeo com um inibidor das β -lactamases ou com uma fluoroquinolona é bastante utilizada como tratamento empírico nestes casos. Depois de alguns dias de terapêutica parentérica e melhoria clínica, o tratamento para a ser efectuado via oral.

O sucesso terapêutico das ITU's complicadas engloba sempre a antibioterapia eficaz, o tratamento da condição urológica subjacente ou de outras patologias pré-existentes e medidas de suporte.

A duração recomendada da antibioterapia é de 7 a 14 dias, embora possa ser necessário prolongar alguns dias, de acordo com a situação clínica.

12. CONCLUSÃO

A infecção do tracto urinário é uma das patologias urológicas mais frequentes.

Inúmeros estudos de investigação contribuíram de forma decisiva para o conhecimento actual sobre a infecção urinária. O tema reúne consenso em muitas das suas vertentes, noutras, porém, o debate continua.

O reconhecimento da *Escherichia coli* como patogénio intracelular, alterou significativamente o conhecimento do modo como esta bactéria pode causar infecção e persistir no tracto urinário. A via ascendente é a via patogénica geralmente implicada no processo infeccioso.

Colocada a hipótese diagnóstica, é necessário seleccionar os exames complementares de diagnóstico mais adequados para a verificar. A realização de exames imagiológicos não tem, na generalidade dos casos, um carácter urgente em contexto de infecção urinária aguda, uma vez que o seu contributo para o diagnóstico não é fundamental e não alteram a conduta terapêutica. No entanto, perante a suspeita de ITU complicada é aconselhada a realização de exames complementares específicos, nomeadamente ecográficos, radiológicos, cintigráficos e endoscópicos, para identificação de condições subjacentes.

As características das ITU's, habitualmente leves e sem complicações, fizeram com que a tomada de decisões fosse empírica, sendo importante conhecer os agentes etiológicos mais frequentes e o perfil de susceptibilidade dos uropatogénios face aos antimicrobianos.

As temáticas do diagnóstico e da terapêutica da ITU são relativamente consensuais entre a comunidade científica.

Em suma, esta dissertação permitiu realizar uma abordagem geral das infecções do tracto urinário, em termos de epidemiologia, etiologia, classificação, clínica, diagnóstico e tratamento, baseando-se no conhecimento científico actual.

É fundamental a actualização das directrizes internacionais e nacionais mediante a integração dos novos dados resultantes de estudos científicos recentes. A disponibilização de algoritmos de actuação contribuirá de forma decisiva para uma uniformização crescente da conduta dos profissionais de saúde que, diariamente, contactam com esta patologia, para que melhor se diagnostique, trate e investigue a ITU.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Alós, JL. (2005)** *Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistenci.* *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 23(Supl 4):3-8.
2. **Andreu, A., Panells, I. (2008)** *Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de Escherichia coli a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico.* *Med Clin (Barc)*; 130(13):481-6.
3. **Bánhidý, F. et al (2006)** *Maternal urinary tract infection and related drug treatments during pregnancy and risk of congenital abnormalities in the offspring.* *BJOG*; 113(12): 1465-71.
4. **Bower, JM., Eto, DS., Mulvey, MA. (2005)** *Covert operations of uropathogenic Escherichia coli within the urinary tract.* *Traffic*; 6:18-31.
5. **Carson, C., Naber, KG. (2004)** *Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections.* *Drugs*; 64(12):1359-73.
6. **Cologna, A. et al. (1999)** *Guia Prático de Urologia.* Sociedade Brasileira de Urologia; 1ªedição; São Paulo: Editores Donard.
7. **Costa, L. e Príncipe, P. (2005)** *Infecções do tracto urinário.* *Rev Port Clin Geral*; 21:219-25.
8. **Cronberg, S., Banke, S., Bergman, B., Boman, H., Eilard, T., Elbel, E., Hugo-Persson, M., Johansson, E., Kuylenstierna, N., Lanbeck, P., Lindholm, A., Paulsen, O., Schöenbeck, C., Walder, M., Wieslander, P. (2001)** *Fewer bacterial relapses after oral treatment with norfloxacin than with ceftibuten in acute pyelonefritis initially treated with intravenous cefuroxima.* *Scand J Infect Dis*; 33(5):339-43.

9. **Dhakal, B. et al (2008)** *Mechanisms and consequences of bladder cell invasion by uropathogenic Escherichia coli.* Eur J Clin Invest; 38(S2):2-11.
10. **Dias, J., Parada, B., Vendeira, P. (2008)** *Urologia em 10 minutos.* Associação Portuguesa de Urologia;
11. **Drekonja, D. e Johnson, J. (2008)** *Urinary Tract Infections.* Primary Care: Clinics in Office Practice; 35:345-67.
12. **Ekkelenkamp, MB., Verhoef, J., Bonten, MJ. (2007)** *Quantifying the relationship between S. aureus bacteremia and S. aureus bacteriuria: a retrospective analysis in a tertiary care hospital.* Clin Infect Dis; 44(11):1457-9.
13. **Eto, DS., Sundsbak, JL., Mulvey, MA. (2006)** *Actin-gated intracellular growth and resurgence of uropathogenic Escherichia coli.* Cell Microbiol; 8:704-17.
14. **Falagas, ME. et al (2007)** *Risk factors for mortality in patients with emphysematous pyelonephritis: a meta-analysis.* J Urol; 178(3):880-5.
15. **Falk, L., Fredlund, H., Jensen, JS. (2003)** *Tetracycline treatment does not eradicate Mycoplasma genitalium.* Sex Transmit Infect; 79:318-9.
16. **Foxman, B. (2003)** *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs.* Dis Mon; 49:53-70.
17. **Grabe, M. et al. (2010)** *Guidelines on Urological Infections.* European Association of Urology.
18. **George, A., Neilson, E. (2008)** *Cellular and Molecular biology of the kidney.* In: Harrison's Principles of Internal Medicine (Fauci, A. et al.); pp1741-50; 17th Edition; USA: McGraw-Hill.
19. **Goettsch, WG., Janknegt, R., Herings, RM. (2004)** *Increased treatment failure after 3-days courses of nitrofurantoína and trimethoprim for urinary tract infections in*

women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol*; 58:1841-89.

20. Hooton, TM. (2003) *Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection.* *Int J Antimicrob Agents*; 22(Supl 2):65-72.

21. Hooton, TM., Besser, R. (2004) *Acute uncomplicated cystitis in a era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy.* *Clin Infect Dis*; 39:75-80.

22. Kahlmeter, G. (2003) *An International survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. The EGO-SENS Project.* *J Antimicrob Chemother*; 51:69-76.

23. Kaminska, W., Patzer, J., Dzierzanowska, D. (2002) *Urinary tract infections caused by endemic multi-resistant Enterobacter cloacae in a dialysis and transplantation unit.* *J Hosp Infect*; 51(3):215-20.

24. Klausner, HA., Brown, P., Peterson, J., Kaul, S., Khashab, M., Fisher, AC., Kahn, JB. (2007) *A trial of Levofloxacin 750mg once daily for 5 days versus Ciprofloxacin 400/500mg twice-daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis.* *Curr Med Res Opin*; 23(11):2637-45.

25. Martina, F., Horl, W. (1999) *Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. I: Pathophysiology and diagnostic techniques.* *Nephrology Dialysis Transplantation*; 14(11):2746-2753.

26. Melekos, MD., Naber, KG. (2000) *Complicated urinary tract infections.* *Int J Antimicrob Agents*; 15:247-56.

27. Naber, KG., Savov, O., Salmen, HC. (2002) *Piperacilin 2g/Tazobactam 0,5g is as effective as Imipenem 0,5g/Cilastatin 0,5g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections.* *Int J Antimicrob Agents*; 19(2):95-103.

- 28. Neal, DE. (2008)** *Complicated Urinary Tract Infections*. Urologic Clinics of North America; 35:13-22.
- 29. Nguyen, HT. (2004)** *Bacterial Infections of the Genitourinary Tract*. In: Smith's General Urology (Tanagho, EA., McAninch, JW.); 16th edition; pp203-28; New York: McGraw-Hill;
- 30. Olson, T. (1998)** *A.D.A.M. Atlas de Anatomia Humana*; 1ª Edição; Brasil: Guanabara Koogan.
- 31. Peterson, J., Kaul, S., Khashab, M., Fisher, AC., Kahn, JB. (2008)** *A double-blind, randomized comparison of Levofloxacin 750mg once-daily for five days with Ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis*. Urology; 71(1):17-22.
- 32. Ribera, MC. et al (2006)** *Incidence and risk factors associated with urinary tract infections in diabetic patients with and without asymptomatic bacteriuria*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis; 25(6):389-93.
- 33. Rodríguez-Martínez, JM., et al (2007)** *Activity and penetration of fosfomicin, ciprofloxacin, amoxicilin/clavulanic acid and cotrimoxazol in Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa biofilms*. Int J Antimicrob Agents; 30(4):366-8.
- 34. Rolo, F., Parada B. e Moreira, P. (2008)** *Guia de Prática clínica: Cistite não complicada na mulher*. Guia de Prática Clínica reconhecido pela Associação Portuguesa de Urologia;
- 35. Schito, GC. (2003)** *Why fosfomicin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI?* Int J Antimicrob Agents; 22(Supl 20):79-83.
- 36. Servin, AL. (2005)** *Pathogenesis of Afa/Dr diffusely adhering Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev; 18:264-92.

- 37. Soto, SM. et al (2006)** *Implication of biofilm formation in the persistence of urinary tract infection caused by uropathogenic E. coli.* Clin Microbiol Infect; 12(10):1034-6.
- 38. Talan, DA., Stamm, WE., Hooton, TM., Moran GJ., Burke, T., Irvani, A., Reuning-Scherer J., Church, DA. (2000)** *Comparison of Ciprofloxacin (7 days) and Trimethoprim-Sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial.* JAMA; 283(12):1583-90.
- 39. Ulett, GC. et al (2007)** *Functional analysis of antigen 43 in uropathogenic Escherichia coli reveals a role in long-term persistence in the urinary tract.* Infect Immun; 75(7):3233-44.
- 40. Vouloumanou, EK. et al (2009)** *Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials.* J Infect; 64(1):16-24.
- 41. Wells, WG., Woods, GL., Jiang, Q., Gesser, RM. (2004)** *Treatment of complicated urinary tract infections in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy.* J Antimicrob Chemother; 53(Supl2):67-74.
- 42. Workowski, KA., Berman, SM. (2002)** *CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines.* Clin Infect Dis; 35(2):135-7.