



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Helder Manuel Figueiredo Gonçalves

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “*Escherichia coli* nas Infecções do Trato Urinário” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Maria Raquel Gomes Pedrosa e da Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Helder Manuel Figueiredo Gonçalves

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “*Escherichia coli* nas Infecções do Trato Urinário” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Maria Raquel Gomes Pedrosa e da Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

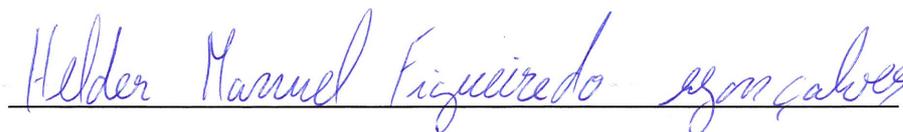
Outubro de 2020

Declaração de integridade

Eu, Helder Manuel Figueiredo Gonçalves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009021128, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “*Escherichia coli* nas Infecções do Trato Urinário” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 25 de outubro de 2020.



(Helder Manuel Figueiredo Gonçalves)

Agradecimentos

À minha família, em especial aos meus pais e avó materna, por todo o amor, paciência e carinho, e pelo vosso apoio incondicional tornando assim este sonho possível. Ser-vos-ei eternamente grato.

Aos meus amigos de Coimbra, pelas histórias, momentos e conselhos partilhados. Criámos uma forte amizade que levarei comigo para a vida.

À Imperial TAFFUC, por me ter mostrado o que é viver Coimbra, enchendo o meu coração durante os anos da minha vida académica.

A toda a equipa da Farmácia das Marinhas pela forma como me acolheram e integraram na equipa de trabalho, mostrando sempre total disponibilidade em esclarecer todas as dúvidas que iam surgindo ao longo do estágio. A vós, o meu mais sincero obrigado pelo carinho demonstrado durante o estágio.

À Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva por nunca ter desistido de mim ao longo destes anos, pois o seu apoio e disponibilidade foram fundamentais.

A Coimbra, cidade do encanto, que fez de mim uma melhor pessoa.

Muito Obrigado!

Índice

Parte I-Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	2
I. Introdução	3
II. Análise SWOT	4
<i>Pontos Fortes</i>	4
<i>Pontos Fracos</i>	9
<i>Oportunidades</i>	10
<i>Ameaças</i>	12
III. Casos Clínicos	15
<i>Caso Clínico n° 1</i>	15
<i>Caso Clínico n° 2</i>	15
<i>Caso Clínico n° 3</i>	15
IV. Conclusão	16
V. Referências	17

Parte 2-Escherichia coli nas Infecções do Trato Urinário

Abreviaturas	19
Resumo	20
Abstract	21
Índice de Figuras	22
Índice de Tabelas	22
I. Introdução	23
II. Escherichia coli	24
<i>Fatores de virulência</i>	26
III. Resposta Imune às Infecções do Trato Urinário	30
IV. Fatores e populações de risco	32
<i>Mulheres</i>	33
<i>Crianças</i>	34
<i>Idosos</i>	34
V. Sintomas	35
VI. Diagnóstico	36
VII. Tratamento	38
VIII. Resistência aos antibióticos	41
IX. Prevenção	44
<i>Medidas não farmacológicas</i>	44

Medidas farmacológicas	45
Imunoestimulantes e Vacinas	46
X. Conclusão	49
XI. Referências	50

Parte I

Relatório de Estágio de Farmácia Comunitária

Farmácia das Marinhas

Orientado pela Dra. Maria Raquel Gomes Pedrosa



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Lista de Abreviaturas

ANF	Associação Nacional das Farmácias
CNP	Código Nacional de Produto
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
Kg	Quilograma
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PVP	Preço de Venda ao Público
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. Introdução

A formação teórica recebida ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) culmina com a realização de um estágio curricular em farmácia comunitária. Esta é a oportunidade ideal para os estudantes aplicarem em contexto real os conhecimentos adquiridos, contactando assim com uma realidade que pode ser a que vão encarar no início da sua carreira profissional.

Considero que ser farmacêutico comunitário é assumir uma profissão desafiante, tendo esse desafio aumentado significativamente nos últimos anos. Todos os dias o farmacêutico é confrontado com novas situações, novos utentes, com novos problemas e diferentes formas de lidar com eles, o que obriga a que este profissional tenha uma capacidade de adaptação enorme a diferentes situações, devendo reagir sempre com a boa disposição característica.

O farmacêutico é um agente de saúde, cumprindo-lhe executar todas as tarefas relacionadas com o medicamento, de modo a contribuir para a defesa da saúde pública. A principal responsabilidade é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem das pessoas à frente dos seus interesses e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança [1].

Nos últimos anos a crise económica que se instalou em Portugal levou a que o farmacêutico comunitário tivesse também a necessidade de desenvolver competências ao nível de gestão com mais afincamento do que antes, uma vez que para além da sua intrínseca função de promoção da saúde pública tenha também que atender à vertente económica da farmácia para que esta se mantenha sempre estável. Apesar desta mudança aumentar a polivalência e os conhecimentos do farmacêutico, põe muitas vezes à prova a ética da profissão, e este tem também que se servir da sua ética profissional no momento de fazer pender a balança.

Posto isto, apesar da boa preparação teórica recebida na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), a complementaridade prática é essencial para um bom desenvolvimento do estudante. Assim sendo, encarei a oportunidade de estagiar em farmácia comunitária como uma ótima ferramenta para consolidar conhecimentos adquiridos e desenvolver inúmeras aptidões.

O meu estágio decorreu no período de 1 de março de 2017 a 2 de agosto do mesmo ano na Farmácia das Marinhas, sob a orientação da diretora técnica da farmácia, a Dra. Maria Raquel Pedrosa. A farmácia encontra-se localizada na Estrada Nacional 13 Ed. S. Miguel n.º 78 Fração B, Marinhas - Esposende.

No âmbito da unidade curricular “Estágio curricular”, elaborei este relatório, que tem como objetivo descrever o meu estágio, bem como fazer uma autocrítica construtiva ao mesmo, através duma análise SWOT.

A análise SWOT, do inglês *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), foi projetada, inicialmente para a análise de panoramas empresariais. Podendo assim avaliar os pontos fortes e fracos da organização (internos à empresa) e as oportunidades e ameaças (externas á empresa), para de forma simples e direta definir o que há a melhorar para que a empresa continue a crescer. De seguida, vou explorar esta ferramenta para da melhor forma descrever e analisar o meu estágio curricular na Farmácia das Marinhas.

II. Análise SWOT

Pontos Fortes

- A equipa da Farmácia das Marinhas

Caracterizo a equipa da Farmácia das Marinhas pela sua competência, rigor, boa disposição e união. A equipa técnica da Farmácia das Marinhas é constituída por três farmacêuticas (a diretora técnica, a farmacêutica substituta e outra farmacêutica) e um técnico de farmácia. O facto de parte da equipa ser jovem permitiu uma fácil integração na equipa, pois quem me acolheu e ensinou conhecia a melhor maneira de o fazer, uma vez que não há muito tempo tinha passado por um processo semelhante. A competência e rigor demonstrados por esta equipa em todas as tarefas fizeram com que tivesse sempre um bom exemplo a seguir, mostrando-se sempre disponíveis para retirar qualquer dúvida que fosse surgindo no contacto com esta nova realidade. Por fim, a boa disposição e união demonstradas por esta equipa mostrou-me que são apetências que o farmacêutico pode e deve apresentar, uma vez que além de criar uma relação saudável na equipa, permite também uma maior proximidade na relação farmacêutico-utente, já que acabamos por estabelecer uma relação de confiança que é estritamente necessária, prestando assim um aconselhamento mais eficaz junto do utente.

- Número reduzido de estagiários

Ao escolher estagiar numa farmácia fora de Coimbra, permitiu que durante o estágio eu fosse o único estagiário na farmácia. Tratando-se de uma farmácia acolhedora, a Farmácia das

Marinhas criou todas as condições para que eu como estagiário me sentisse sempre bem acompanhado e integrado com a restante equipa. Isso traduziu-se naturalmente num melhor processo de aprendizagem, dado que um maior acompanhamento e supervisão permitiram uma resposta pronta a todas as dúvidas que foram surgindo, evitando assim ao máximo erros de *BackOffice* e no atendimento ao utente.

- Plano de estágio estruturado

Quando o estagiário chega à farmácia encontra uma realidade à qual não está habituado, uma realidade para a qual foi preparado no plano teórico, mas que na prática é muito diferente. Por isso o meu percurso durante o estágio curricular foi pensado e elaborado de maneira a que o conhecimento obtido fosse gradual e faseado. Iniciei o estágio com trabalho de *BackOffice*, nomeadamente receção de encomendas e armazenamento de medicamentos, nestas tarefas tinha que ter sempre em atenção os prazos de validade dos medicamentos quer na receção quer no aprovisionamento onde a regra era “*first in, first out*” (os com menor prazo de validade eram os primeiros a serem vendidos). Estas tarefas permitiram uma rápida familiarização com os produtos da farmácia e o local onde se encontravam, assim como a associação do princípio ativo ao medicamento de marca.

Foi também o primeiro contacto com o Sifarma 2000[®], sendo que este se mostrou bastante intuitivo permitindo assim uma fácil adaptação. Com o decorrer do estágio aprendi também a fazer a devolução de produtos para o respetivo armazenista. Esta era feita indicando sempre o motivo da devolução (embalagem danificada, fora do prazo, erro no pedido, etc.) e o número da fatura à qual pertencia o produto. Neste processo eram enviadas juntamente com o produto a nota de devolução original e o duplicado, sendo que o triplicado ficava guardado na farmácia para posterior regularização da nota de crédito. Após este período, além de continuar a rececionar encomendas, comecei a conferir receitas, a medir os parâmetros bioquímicos e a visualizar os atendimentos ao balcão, com isto fui-me apercebendo da importância de fornecer ao utente toda a informação sobre os medicamentos no momento da sua dispensa, nomeadamente a sua posologia, conselhos de utilização, promover o uso racional deste e complementar o tratamento com medidas não farmacológicas. Ao conferir o receituário fui contactando com os diferentes planos de comparticipação e a ativação de exceções, para que no momento do atendimento já me encontrasse familiarizado com estes, e assim reduzir ao máximo a possibilidade de erro.

Por fim e após uma boa preparação iniciei o atendimento ao balcão, inicialmente com a supervisão da farmacêutica substituta, até que com o tempo me tornei autónomo a executar

o atendimento ao utente. Face a toda uma variedade de situações que me apareceram com o atendimento ao balcão, considero o atendimento ao utente a parte mais desafiante e ao mesmo tempo a mais exigente do farmacêutico comunitário.

- Sistema informático (Sifarma2000®)

A Farmácia das Marinhas utiliza como ferramenta informática o Sifarma2000®, este sistema informático é comum a todos os computadores da farmácia, permitindo assim que estes estejam todos interligados. Trata-se de uma ferramenta de trabalho fulcral no dia-a-dia da farmácia dado que é através do Sifarma2000® que ocorre toda a gestão.

O Sifarma2000® mostrou ser uma ferramenta de trabalho bastante intuitiva e muito completa dado que é através desta que fazemos as encomendas diárias bem como a gestão de *stocks* de todos os produtos da farmácia, permite também um atendimento mais personalizado e eficiente junto do utente, isto porque no sistema podemos encontrar a medicação habitual e os dados do utente se existirem registos anteriores. Para cada medicamento esta ferramenta indica-nos a sua posologia, reações adversas e possíveis interações diminuindo assim possíveis erros. O Sifarma2000® garante também um controlo rigoroso na dispensa de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes através do registo dos dados do médico prescriptor, do utente a quem a prescrição é destinada e do adquirente, caso não seja o mesmo. Este registo permite um controle apertado destes fármacos o que é muito importante devido à dependência e outros efeitos adversos que podem causar aos seus utilizadores, quer devido a fins impróprios em que muitas vezes são usados.

O registo dos psicotrópicos tem de ficar arquivado na farmácia durante 3 anos e enviado ao INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.) até ao dia 8 do mês seguinte.

- Sistema Via-Verde do Medicamento

Ao longo do estágio, ao fazer a receção das encomendas diárias e também no atendimento ao balcão apercebi-me que certos medicamentos se encontravam constantemente esgotados, não permitindo aos utentes o acesso à sua medicação. O sistema Via-Verde do medicamento visa combater esse tipo de situações. Os armazenistas para medicamentos estipulados mantêm um *stock* mínimo dado o carácter urgente e imprescindível dos mesmos, estes medicamentos só são disponibilizados para as farmácias quando o pedido é feito pelo sistema Via-Verde. Para que tal pedido seja feito pelo sistema Via-Verde o utente tem de ter consigo a receita médica para que o medicamento seja disponibilizado num prazo de 48 horas. Esta medida tornou-se

muito vantajosa para as farmácias dado que os interesses do utente ficam sempre salvaguardados quando a medicação de que necessitam é sempre rateada e quase impossível de ter em *stock*. Com este método a farmácia cumpre a legislação ao disponibilizar ao doente, em 48 horas, o medicamento.

- Programa Farmácias Portuguesas - Cartão Saúde

A Farmácia das Marinhas é uma das farmácias aderentes ao programa Farmácias Portuguesas promovido pela Associação Nacional das Farmácias. Este programa contempla um cartão de pontos que são atribuídos pelas compras dos utentes nas farmácias que adiram ao programa. Todas as compras dão pontos, sendo que as compras dos produtos de venda livre são mais pontuadas que as dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) onde apenas é atribuído um ponto. Após a acumulação de alguns pontos, o utente pode troca-los por vales de desconto monetário ou rebater por produtos de um catálogo sazonal.

A Farmácia das Marinhas ao aderir a este programa permite que os seus utentes habituais usufruam das vantagens do Cartão Saúde e ao mesmo tempo é um elemento diferenciador na cativação de novos utentes.

Eu como estagiário também beneficieei com o Cartão Saúde já que me permitiu perceber toda a gestão inerente ao cartão, como por exemplo, a atribuição de pontos, rebate de pontos e troca por vales de desconto, tudo isto era feito através do Sifarma2000[®]. Outra das utilidades do Cartão Saúde é os dados pessoais do utente estarem associados ao cartão, o que facilita o nosso trabalho no momento da emissão da fatura, pois ficam automaticamente preenchidos com a leitura do cartão.

- Projeto Valormed

A Valormed é uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade da gestão de resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso (Valormed, Sociedade Gestora de Resíduos e de Embalagens e Medicamentos, Lda.) [2]. Esta sociedade tem nas farmácias o principal parceiro, quer como ponto de recolha, quer como local de consciencialização da população para esta causa. A Farmácia das Marinhas disponibiliza este serviço para os utentes, permitindo também aos seus estagiários conhecer mais uma forma de intervenção das farmácias na população, e neste caso, no meio ambiente. Assim fiquei a conhecer o papel do farmacêutico comunitário neste ciclo, que para além da sensibilização da população (onde tem um papel chave pela sua proximidade com o utente), o farmacêutico tem que recolher os resíduos num dispositivo próprio para o efeito, quando este se encontra cheio, pesa-se o

dispositivo e preenche-se uma folha de registo para que este seja recolhido por um armazenista com que a farmácia trabalhe.

- Sistema da Receita Eletrónica

No presente, as receitas eletrónicas representam a maior parte do bolo do receituário mensal da farmácia. A receita Eletrónica pode apresentar-se de duas maneiras, receita eletrónica sem papel ou receita eletrónica informatizada.

A receita eletrónica sem papel é facultada por mensagem no telemóvel, impressa em papel ou obtida pelo cartão cidadão. Para aceder a esta através da mensagem basta retirar o número da receita, o código de acesso e o mesmo acontece.

A receita eletrónica informatizada tem a medicação descrita, no máximo são 4 embalagens de medicamentos diferentes ou 2 embalagens do mesmo medicamento, à exceção das unidoses. Para acedermos a esta basta passar o leitor ótico pelo número da receita e código de acesso. A introdução deste tipo de receitas apresentou uma série de vantagens face à receita manual em papel, uma vez que com o seu uso a ocorrência de erros por má interpretação da escrita do médico prescriptor deixou de existir e ao introduzirmos a receita no Sifarma2000[®] este remete-nos logo para a medicação que é possível ceder ao utente, indica e calcula automaticamente os valores para o plano de comparticipação e indica a posologia para cada medicamento. Já durante a venda ao fazermos a verificação da dispensa (ferramenta presente no Sifarma2000[®]), permite saber se os produtos que seleccionámos estão de acordo com a prescrição. Isto faz-se através da leitura do código CNP (Código Nacional de Produto), porque cada produto tem um código CNP específico. Se as quantidades e códigos CNP estiverem certos isso é indicativo de uma venda segura e sem erro. Outra vantagem evidente é a receita eletrónica estar ativa enquanto o prazo de validade desta é válido, terminando o prazo de validade de toda a medicação presente na receita já não conseguimos aceder a esta. Outra mais-valia apresentada por este tipo de receita é o utente poder dirigir-se á farmácia e levantar apenas a medicação que ache necessária ou pertinente, isso traduz-se numa redução da despesa para o utente e evita o desperdício. Com este tipo de receita o utente tem a oportunidade de dirigir-se a diferentes farmácias na procura da satisfação da prescrição.

A receita eletrónica sem papel traz benefícios ecológicos e financeiros através da diminuição do consumo de papel e tinteiros tanto para quem emite a receita como também para a farmácia. Trata-se também da simplificação dos processos de conferência e faturação ao nível da farmácia.

- Avaliação de parâmetros biológicos

A Farmácia das Marinhas dispõe aos seus utentes a possibilidade de estes avaliarem os seus parâmetros biológicos tais como pressão arterial, altura e peso. A farmácia ao disponibilizar este tipo de serviços à população aumenta o seu número de utentes e estes podem de uma forma acessível rastrear possíveis problemas de saúde ou controlar os já existentes. Eu como estagiário também saí a ganhar dado que ao fazer este tipo de avaliações permitiu-me intervir no sentido de inculcar nos utentes um estilo de vida saudável de maneira a que estes tenham uma melhor qualidade de vida. Serviu também para consolidar conhecimentos em áreas terapêuticas muito frequentes na farmácia comunitária, como por exemplo a hipertensão arterial e a obesidade.

- Heterogeneidade de utentes

A Farmácia das Marinhas localiza-se numa zona balnear e é também o local de passagem dos peregrinos rumo a Santiago de Compostela quando estes escolhem o caminho Português da Costa, estes dois fatores conjugados leva a que a farmácia receba diariamente utentes de todas as faixas etárias e nacionalidades. Do ponto de vista do estagiário, esta heterogeneidade de utentes permite encarar uma diversidade maior de situações, uma vez que os produtos/conselhos que os jovens procuram são tendencialmente diferentes dos produtos/conselhos procurados por um utente mais idoso, permitindo assim uma maior preparação para responder a diferentes situações/necessidades no futuro.

Pontos Fracos

- Preparação de medicamentos manipulados

A grande diversidade de medicamentos no mercado, em várias dosagens e apresentações farmacêuticas, transformou este serviço em algo muito pouco procurado pelos utentes. Acrescendo o reduzido rendimento financeiro em que este serviço se traduz levou a que muitas farmácias deixassem de prestar este serviço. A Farmácia das Marinhas neste tipo de situações delega à Farmácia dos Clérigos a preparação de medicamentos manipulados, sendo o mais sensato a fazer uma vez que em cinco meses de estágio apenas me deparei com uma situação em que era necessário a preparação de um medicamento manipulado. O facto de não ter tido a oportunidade de preparar um medicamento manipulado durante o estágio leva a que este tenha sido um ponto fraco do mesmo, dado que é uma tarefa do farmacêutico comunitário que não aprendi a executar.

- Reduzido stock de medicamentos

Atualmente, devido à crise económica houve a necessidade de as farmácias melhorarem a sua eficiência no controlo de custos, isto levou a uma redução controlada e acentuada de stocks nos medicamentos com menor rotatividade. Isto significa ter dinheiro “parado” nas gavetas de acondicionamento e dada a logística praticada pelos armazenistas é possível obter o medicamento desejado em poucas horas. Contudo não evitou que em algumas situações no momento de dispensar a receita a farmácia não tivesse o medicamento pretendido pelo utente, o que levava a que o utente tivesse que voltar uma segunda vez ou procurar uma outra farmácia, sendo neste caso menos uma venda realizada.

- Administração de vacinas e de medicamentos injetáveis

A Farmácia das Marinhas disponibiliza aos seus utentes a possibilidade de administração da vacina da gripe, já a administração de outras vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) e medicamentos injetáveis não se realiza na farmácia, sendo os utentes encaminhados para a Cruz Vermelha ou Centro de Saúde que se encontram nas proximidades. Dado que o meu estágio se realizou de março a agosto e a administração da vacina da gripe ocorre entre setembro e março não houve a oportunidade de presenciar a administração da vacina da gripe, nem de efetuar a sua administração por não ter formação para tal. Posto isto, considero um ponto fraco do meu estágio pois trata-se de uma valência da farmácia que eu não executei.

Oportunidades

- Formações

Frequentemente é dado ao farmacêutico comunitário a possibilidade de estar presente em formações promovidas por laboratórios Farmacêuticos. Felizmente, na Farmácia das Marinhas essa oportunidade é transversal aos estagiários. Por isso, durante o meu estágio tive oportunidade de assistir a uma formação promovida pela Bial, na qual falaram sobre o antibiótico Clavamox ES[®] em xarope e o seu uso específico em tratamentos de otites médias agudas e pneumonias em crianças a partir dos 3 meses de idade até aos 40Kg (quilograma), dado que a partir dos 40Kg é atingida a dosagem de um adulto. Tive também a oportunidade de assistir a uma formação sobre proteção solar promovida pela BioDerma[®] e uma outra sobre soluções inovadoras de extração mecânica do leite materno e a sua conservação promovida pela Medela. Todas estas formações foram um bom complemento ao meu

desenvolvimento enquanto profissional de saúde, permitindo assim que o meu atendimento aos utentes pudesse ser mais eficaz e confiante.

- Desenvolvimento da vertente social e humana da profissão

Já de si a profissão de farmacêutico comunitário tem uma vertente social e humana muito vinculada. O contacto diário com um elevado número de pessoas, todas elas com diferentes formas de pensar, de agir e de reagir aos conselhos prestados faz com que o farmacêutico comunitário deva analisar a pessoa que tem à sua frente e adequar a sua abordagem/linguagem de maneira a ganhar a sua empatia e confiança. Todas estas vivências diárias contribuiram para o meu desenvolvimento profissional e humano, uma vez que ao estarmos dispostos a moldar-nos consoante a situação ou pessoa que nos surge no caminho permite o estabelecimento de uma relação empática e profícua.

- Promoção do bem-estar e saúde na população

O farmacêutico comunitário dado a sua proximidade com a população deve promover nesta um estilo de vida saudável preservando assim a saúde pública. Eu, durante o estágio tentei prestar junto do utente os melhores conselhos, mostrando que pequenas alterações no dia-a-dia trariam grandes benefícios em termos de saúde. Alertava para a necessidade da redução do consumo de sal, gorduras, açúcar, álcool entre outros, e que a sua substituição por ervas aromáticas, adoçante, stevia e sumos naturais de baixo valor calórico trariam ganhos de saúde significativos. A prática de exercício físico regular era também fomentada junto do utente, afim de este verificar diferenças assinaláveis na sua saúde num curto espaço de tempo.

- Aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso

Os estudantes do MICF recebem durante quatro anos e meio uma formação teórica muito completa e muito útil para a sua vida profissional. Porém, quando chegámos ao mundo do trabalho, apercebemo-nos realmente que a teoria é apenas uma parte do saber e que a parte prática não deve ser descurada. A oportunidade de realizar um estágio curricular de final de curso permite pôr em prática muito do que aprendemos durante o curso, e ter uma perceção do que nos espera no mercado de trabalho.

Ameaças

- Tentativa constante de aquisição de MSRM sem prescrição médica

Um dos obstáculos com que me deparei no meu estágio foi a tentativa constante de aquisição de MSRM por utentes que não tinham prescrição médica para tal. A maior procura regista-se em antibióticos (uma vez que se já foram tratados com um antibiótico para uma determinada situação, pensam que podem repeti-lo sempre que os sintomas se repetem), benzodiazepinas ou psicotrópicos. Como se trata de medicamentos com preços baixos, mais vontade tem o utente em adquiri-los sem receita, esquecendo como é importante para a sua saúde que este seja avaliado por um médico.

Nestes casos a equipa da farmácia vincou o quão importante é a ética profissional e que esta se sobrepõe à vertente económica da farmácia, uma vez que em caso algum posso ceder este tipo de medicação sem o utente estar acompanhado da sua receita médica. Penso que uma boa medida para combater este tipo de situações seria colocar o preço destes medicamentos ao mesmo nível dos Antidiabéticos Oraís cujo PVP (Preço Venda ao Público) ronda os 50 euros, e uma vez com receita médica o utente paga apenas uma pequeníssima parte desse valor. Isso faria com que o utente recorra sempre a um médico para avaliar o seu estado de saúde antes de tentar adquirir um antibiótico, benzodiazepina ou psicotrópico por vontade própria, e que todos os profissionais tivessem a consciência de que há produtos cujo o abuso trará problemas graves de saúde pública no futuro.

- Atualização de preços/comparticipações dos medicamentos

Os medicamentos sofrem trimestralmente alterações no preço ou no valor da participação por parte do Serviço Nacional de Saúde (SNS), o que gera desconfiança e mau estar no utente, dado que para um mesmo medicamento o valor a pagar agora é diferente do valor pago na última compra [3]. Nós como farmacêuticos tentamos explicar que esta alteração do valor é imposta pelo SNS, e que é comum a todas as farmácias, contudo há utentes que não aceitam isso como explicação causando algum constrangimento na relação farmacêutico-utente [3].

- Informação sobre o preço do medicamento na guia de tratamento

Na guia de tratamento ao utente existe uma informação que diz “esta prescrição custa-lhe no máximo X €”. Esta informação apesar de dizer “no máximo”, refere-se ao preço dos 5 medicamentos genéricos mais baratos do mercado, que muitas vezes já nem se encontram comercializados, estão constantemente esgotados ou não são comercializados por nenhum

dos armazenistas habituais. Esta informação levanta muitas vezes problemas desnecessários, pois quando é comunicado ao utente o valor a pagar pelo medicamento gera-se nele uma sensação de desconfiança que nada favorece o farmacêutico e a farmácia. Mesmo que esta informação exista, esta deveria ser reformulada para bom português, substituindo “no máximo” por “no mínimo”.

- Dificuldade na interpretação de receitas manuais

Durante o estágio uma das maiores dificuldades encontradas foi por inúmeras vezes a interpretação de receitas manuais. Atualmente, a maior parte das receitas já não é manual, porém, em casos como o prescritor fazer menos de 40 receitas por mês, falência informática, inadaptação do prescritor ou em caso de prescrição no domicílio, o médico ainda pode prescrever manualmente. Quando surgem estas receitas na farmácia, muitas vezes ou estão incompletas (não referindo a dosagem do medicamento, ou a quantidade de unidades na embalagem) ou estão ilegíveis. Este tipo de situações é um grande obstáculo à pronta dispensa da terapêutica correta aos utentes.

- Intervalo entre as unidades curriculares de Farmacologia e o Estágio

A distância de tempo que decorre entre as unidades curriculares Farmacologia I e Farmacologia II e o estágio curricular é de dois anos, isso leva a que em alguns casos o nome dos princípios ativos, os seus mecanismos de ação, interações com outros medicamentos e efeitos adversos caiam no esquecimento. Uma das formas de contrariar isto seria haver uma pequena alteração no plano de estudos de maneira a aproximar estas duas unidades curriculares do estágio curricular. Penso que com esta medida os estudantes da FFUC sairiam beneficiados.

- Dificuldade no aconselhamento na área de dermocosmética e produtos veterinários

Na farmácia comunitária existe uma diversidade enorme de produtos, o que faz com que o farmacêutico tenha um desafio muito grande para se manter atualizado sobre os produtos da farmácia, o que implica estar sempre atualizado em diversas áreas do saber. Durante o estágio as áreas em que senti maior dificuldade em fazer o aconselhamento correto ao utente foram na área da dermocosmética e nos produtos veterinários. Penso ser muito importante ter uma formação mais eficaz nestas duas áreas, porque muitas das vezes temos que aprender “no terreno”, o que nem sempre é a melhor prática. Na minha opinião deveria ser reformulada a forma como estas duas temáticas são abordadas ao longo do curso, focando mais na

aplicabilidade destes produtos no “mundo real” e não tanto na farmacocinética e farmacodinâmica como é o caso dos produtos veterinários. Na Farmácia das Marinhas mostraram-me que um atendimento profissional, esclarecedor e correto nos produtos destas duas áreas são a base e um fator diferenciador para um cidadão escolher dirigir-se á farmácia quando pretende adquirir este tipo de produtos em vez de um local de venda livre como é o caso das parafarmácias. Uma boa formação nestas duas áreas permite uma maior saída deste tipo de produtos, o que constitui uma fonte de rendimento extra para as farmácias, tornando-as mais estáveis e competitivas.

A meu ver, no início de janeiro antes de se iniciar o estágio curricular seria benéfico ter quinze dias intensivos de formação na área da dermocosmética e de produtos veterinários, sendo que estas formações deveriam ser dadas por farmacêuticos comunitários com uma vasta experiência, pois ninguém melhor que eles para nos mostrar qual a melhor abordagem a fazer ao utente e quais os produtos corretos a indicar para cada situação.

- Falta de informação da população em geral sobre os medicamentos genéricos

Um dos maiores obstáculos que encontrei e surpreendeu-me bastante foi a desinformação dos utentes em relação aos medicamentos genéricos.

Deparei-me com várias situações, tais como:

- Utentes que não faziam ideia da quantidade de genéricos disponíveis no mercado;
- Utentes que faziam “propaganda” para outros utentes não tomarem genéricos porque estariam a ser cobaias para estudar o perfil de reações adversas do medicamento;
- Utentes que duvidavam da qualidade dos genéricos dado o preço muito baixo destes após ser aplicado o sistema de participações.

O farmacêutico deve perceber estas dúvidas e ser o primeiro a combater esta desinformação sobre os medicamentos genéricos junto dos seus utentes, dado que utentes bem informados facilitam a promoção da saúde pública. Em alguns casos o facto de promover a toma de medicamentos genéricos em vez do medicamento de marca, permitiu ao utente levar toda a medicação que necessitava e não apenas parte desta por não ter disponibilidade financeira para tal. Para mim como estagiário é muito gratificante poder aconselhar e atuar neste tipo de situações.

III. Casos Clínicos

Caso Clínico n° 1

Uma utente do sexo feminino, dirigiu-se à farmácia com o intuito de acalmar a tosse que tinha. Tentei então, junto da utente perceber através de uma série de perguntas qual era o tipo de tosse que apresentava e se haveria também inflamação da zona da garganta, dores de corpo ou sintomas alérgicos associados, pelo que a resposta foi negativa. Após confirmar que se travava apenas de uma tosse com expetoração fácil de expelir e que a utente não era asmática nem possuía qualquer outro problema respiratório aconselhei a toma de Ambroxol. O Ambroxol, um fluidificante expetorante iria ajudar a libertar a expetoração que o utente tinha e como medida não farmacológica aconselhei a ingestão de líquidos.

Caso Clínico n° 2

Uma utente do sexo feminino dirige-se á farmácia a pedir ajuda pois sofreu uma queimadura no braço ao cozinhar e que mesmo estando a usar Betadine® não via melhorias. Após analisar o braço percebi que a área da queimadura era pequena e tratava-se de uma queimadura de 1º grau, perguntei também à utente se esta sofria de doença cardíaca, asma ou problemas gástricos, ao qual a resposta foi negativa. Assim sendo, aconselhei a utente a levar a pomada Bacitracina Zimaia® aplicando duas vezes ao dia e Ibuprofeno 400mg em comprimidos, sendo que a toma é de um comprimido de oito em oito horas entre 3 a 5 dias após as refeições. A aplicação de uma quantidade generosa de Bacitracina Zimaia® na área afetada iria impedir o desenvolvimento de infeção dado que esta tem na sua constituição uma pequena quantidade de antibiótico e favorecer a cicatrização dado que é rica em vitamina A para além dos excipientes gordos que contribuem também para o restauro do filme lipídico. A toma do Ibuprofeno permitia uma diminuição da dor e da inflamação.

Caso Clínico n° 3

Um senhor dirigiu-se á farmácia com uma prescrição médica de um antibiótico (Amoxicilina 875mg + Ácido Clavulânico 125mg). Após conversa com o utente, verifiquei que em outras situações em que o utente necessitou de tomar um antibiótico desenvolveu situações de diarreia. Expliquei ao senhor que este é um efeito adverso que algumas pessoas desenvolvem com a toma de antibióticos, uma vez que estes podem destruir as bactérias da

flora intestinal. No sentido de prevenir esta situação, aconselhei ao utente um complexo de probióticos, o Omnibiotic[®], em carteiras. Aconselhei o utente a tomar uma carteira por dia, durante os 8 dias da toma do antibiótico, pelo que o complexo ajudaria a equilibrar a flora intestinal do doente, prevenindo as agressões à mesma associadas à toma do antibiótico.

IV. Conclusão

Após os 5 meses de estágio realizados na Farmácia das Marinhas, muito tenho a agradecer a toda sua equipa pela ótima receção e acompanhamento prestado. Com a realização deste estágio foi possível perceber toda a dinâmica existente numa farmácia, para garantir o seu bom funcionamento. O desafio maior foi o contacto com o utente, mas também o mais proveitoso, uma vez que a cada dia deparava-me com novas situações, sendo necessário dar uma ótima resposta pois na Farmácia das Marinhas havia sempre a preocupação com o bem-estar e satisfação do utente. Assim, para além do conhecimento científico e farmacológico, saber comunicar com o utente e ouvir o que este tem a dizer é essencial para que sejam prestados os melhores cuidados, sempre tendo em conta o uso correto e racional do medicamento. Posso afirmar que este estágio permitiu consolidar a boa formação recebida na FFUC e um grande crescimento a nível pessoal, sabendo, porém, que a aprendizagem será constante porque a profissão que escolhi assim o exige.

Para terminar, espero que a análise que fiz da minha experiência como estagiário seja proveitosa para melhorar a experiência de outros estudantes, melhorando cada vez mais a qualidade dos farmacêuticos formados na FFUC.

V. Referências

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, (2016) [Acedido a: 03.03.2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
2. VALORMED - Manual De Procedimentos Da Farmácia Comunitária, (2013). [Acedido a: 17.03.2018]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/assets/stores/1041/userfiles/PCIA.01.02%20MANUAL%20DE%20PROCEDIMENTOS%20DA%20FARMACIA%20COMUNITARIA.pdf>
3. PORTUGAL. INFARMED - Sistema de preços de referência, Deliberação n.º 66/2016, (2016). [Acedido a: 02.05.2018]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1522171/DL_66_SPR_outubro16.pdf

Parte 2

Monografia

“Escherichia coli nas Infecções do Trato Urinário”

Orientado pela Professora Doutora Gabriela Jorge da Silva



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Abreviaturas

I 6S RMTases	Metiltransferases de RNA ribossomal I6S
Ag 43	Antigénio 43
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ECExP	<i>E. coli</i> extraintestinal patogénica
ECUP	<i>E. coli</i> uropatogénica
ESBLs	β -lactamase de largo espectro
Fim	Fímbria
Ig	Imunoglobulina
IL	interleucina
ITU	Infeções do trato urinário
LPS	Lipopolissacarídeo
PCP	Procalcitonina
PMQR	Resistência à quinolona mediada por plasmídeo
TLR	Recetores do tipo Toll
UCF	Unidades formadoras de colónias

Resumo

As infeções do trato urinário (ITU), são a segunda infeção mais comum nos seres humanos. A grande maioria das ITU é causada pela presença de *Escherichia coli* (*E. coli*) no trato urinário.

A incidência e a gravidade das ITU dependem não só de fatores da bactéria, mas também de fatores do hospedeiro. Alguns dos fatores de virulência da *E. coli* mais bem descritos incluem adesinas, flagelo, cápsula, toxinas e sideróforos, que são essenciais para a adesão, invasão, colonização e sobrevivência da *E. coli* no trato urinário. No caso de fatores de risco do hospedeiro incluem-se por exemplo idade, sexo, comorbidades, alterações genéticas entre outros.

Atualmente a escolha da terapêutica para as ITU é sobretudo empírica e existem vários antibióticos que podem ser considerados uma opção, como trimetoprim-sulfametoxazol (sulfonamida), quinolonas, antibióticos β -lactâmicos ou aminoglicosídeos. Contudo e tendo em conta o enorme aumento das resistências bacterianas a estas classes de antibióticos, atualmente para o tratamento empírico de cistites não complicadas, as melhores opções parecem ser a fosfomicina ou a nitrofurantoína.

Tendo em conta a elevada prevalência de ITU e de resistências a antibióticos, uma boa estratégia é apostar na prevenção. Esta prevenção pode incluir medidas não farmacológicas e/ou medidas farmacológicas, sendo que o cenário ideal seria a descoberta de uma vacina eficaz e segura contra este tipo de infeções. Apesar dos esforços ainda não se conseguiu desenvolver uma vacina eficaz contra as ITU. Contudo, no mercado português temos disponível um imunoestimulante (Uro-Vaxon) que demonstrou ser eficaz e seguro a diminuir as ITU recorrentes.

Palavras-chave: *Escherichia coli*; Infeções do trato urinário; Fatores de virulência; Populações de risco; Resistências a antibiótico; Vacina.

Abstract

The urinary tract infections (UTI), are the second most frequent infection in humans. Being, the presence of *Escherichia coli* (*E. coli*), in the urinary tract, the main cause of UTI.

The incidence and severity of UTI are dependent of bacterial and host factors. Adhesins, flagellum, capsule, toxins and siderophores, are some of *E. coli* virulence factors, that are essential for *E. coli* adhesion, invasion, colonization and survival in the urinary tract. The host risk factors include age, sex, comorbidities, genetic alterations, among others.

Nowadays, the treatment of UTI is mainly empirical and several antibiotics can be considered, namely trimethoprim-sulfamethoxazole (sulfonamide), quinolones, β -lactam antibiotics or aminoglycosides. However, considering the high levels of bacterial resistance, fosfomicin or nitrofurantoin are the best option to treat uncomplicated cystitis.

Taking in consideration the high prevalence of UTI and the high levels of bacterial resistance, prevention should be the focus, when managing this disease. This prevention could be accomplished by behavioral, antibiotic and or non-antibiotic measures. The ideal is to discover an effective and safe vaccine against UTI. Despite the efforts of the scientific community this goal was has not yet been accomplished. However, an immunomodulator (Uro-Vaxon), that proved to be safe and effective to reduce recurrent UTI, is available in Portugal.

Keywords: *Escherichia coli*; Urinary tract infections; Virulence factors; Risk populations; Antibiotic resistance; Vaccine.

Índice de Figuras

Figura 1: Patogénese das infeções do trato urinário (Adaptado de Flores-Mireles <i>et al.</i> , (2015) [12]).....	25
Figura 2: Representação esquemática da <i>E. coli</i> e de alguns dos principais fatores de virulência de uma bactéria ECUP presentes na superfície celular ou segregados.....	30

Índice de Tabelas

Tabela 1: Regimes terapêuticos orais mais frequentemente usados para tratamento de ITU (Adaptado de Moura <i>et al.</i> , (2009) e Schaeffer <i>et al.</i> , (2016) [23, 41]).....	39
--	----

I. Introdução

As infeções do trato urinário (ITU) são caracterizadas pela presença de qualquer bactéria patogénica em qualquer parte do sistema urinário, e são o segundo tipo de infeção bacteriana mais comum nos seres humanos [1, 2], depois das infeções do trato respiratório [3]. Anualmente são referenciados mais de 150 milhões de casos a nível mundial, o que representa enormes custos económicos e sociais, já que o diagnóstico e tratamento destas infeções tem um custo associado superior de 6 biliões de dólares por ano [1], para além disso são um importante fator de morbidade na população, impactando a qualidade de vida dos doentes [4].

Diferentes bactérias Gram-negativas podem estar diretamente implicadas nas ITU como a *Escherichia coli* (*E. coli*), bactérias da espécie *Proteus*, *Klebsiella* ou *Enterobacter*. Contudo o maior agente etiológico deste tipo de infeção tanto a nível hospitalar como comunitário é a *E. coli* uropatogénica (ECUP) [5], que apresenta uma prevalência superior a 80% de todos os casos reportados a nível comunitário e cerca de 50% dos casos a nível hospitalar [6]. Sendo que a nível hospitalar, nos serviços de psiquiatria, geriatria e reabilitação, as ITU são a principal infeção adquirida a nível hospitalar e nos serviços de medicina, cuidados intensivos e de ginecologia e obstetrícia são a segunda infeção mais frequentemente adquirida a nível hospitalar [7]. Estas ITU podem causar diferentes manifestações clínicas, dependendo do local principal da infeção e da sua gravidade, como bacteriúria (na urina), cistite (na bexiga), pielonefrite (no rim) ou urosepsia (no sangue) [8]. Enquanto a cistite normalmente é resolvida sem deixar sequelas, a pielonefrite e a urosepsia são manifestações mais graves podendo mesmo culminar com a morte do doente [3, 9]. As ITU podem também ser classificadas em complicadas ou não complicadas [10], o que é dependente de fatores do hospedeiro, da bactéria e da via de disseminação bacteriana [10]. As ITU não complicadas, tipicamente afetam pessoas imunocompetentes e não apresentam anormalidades funcionais e estruturais no trato geniturinário [11], este tipo de infeções raramente causa danos severos e são facilmente tratadas empiricamente com antibióticos e eliminadas pela defesa imune do organismo [2]. Por outro lado, as ITU complicadas estão associadas a pessoas que tenham anormalidades no trato urinário ou doentes imunodeprimidos [12]. Juntos, estes fatores comprometem o trato urinário, aumentando assim o risco de aparecimento de complicações sérias, como falha renal [9]. As ITU não complicadas são normalmente monomicrobianas, enquanto as ITU complicadas é possível encontrar um espectro mais alargado de bactérias presentes na urina dos doentes [13]. Este sistema de classificação inclui ainda as ITU associadas a cateteres, que

são a causa mais comum de infeções secundárias da corrente sanguínea [12], e as ITU recorrentes, definida por três ITU por ano ou duas ITU nos últimos 6 meses [11, 13].

Tendo em conta a grande prevalência das ITU provocadas pela *E. coli*, e consequentes custos económicos, humanos e sociais elevados deste problema de saúde pública o objetivo deste trabalho é resumir os conceitos gerais associados a esta doença, focando sobretudo nos fatores da bactéria e do hospedeiro que condicionam ou facilitam o desenvolvimento de ITU, assim como diferentes estratégias para a gestão, o tratamento e a prevenção das ITU provocadas por *E. coli*.

II. *Escherichia coli*

A *E. coli* é um bacilo Gram-negativo, da família *Enterobacteriaceae*, é um anaeróbio facultativo, não esporulado, que pode ser encontrado frequentemente na flora intestinal humana e de outros mamíferos [10, 14].

Existem várias estirpes diferentes de *E. coli*, que podem ser classificadas em diferentes patotipos tendo em conta a sua capacidade de provocar diferentes doenças [15]. Os patotipos incluem por exemplo patógenos intestinais e *E. coli* extraintestinal patogénica (ECEXP) que pode ser responsável por diversas doenças como ITU, septicemia, meningite neonatal e infeções do trato respiratório [8, 15]. Estas estirpes de ECEXP para além de não causarem doenças no trato gastrointestinal constituem, cerca de 20%, da flora intestinal dos indivíduos saudáveis [8]. Ou seja, as estirpes de ECUP são um grupo heterogéneo de ECEXP [11]. Estas estirpes de ECEXP encontram-se em condições normais no trato gastrointestinal e são responsáveis pelo aparecimento de ITU, quando se deslocam para a bexiga através da colonização da uretra, e para o rim através da colonização dos ureteres [3], num processo conhecido como auto-infeção [9]. Em casos mais graves as bactérias podem passar através de túbulos e capilares renais para a corrente sanguínea [16]. De forma resumida a ECUP após atingir a bexiga liga-se às células epiteliais da bexiga através de adesinas. Numa fase seguinte estas bactérias podem entrar no citoplasma das células da bexiga e após replicação formarem colónias intracelulares. O sistema imune do hospedeiro consegue eliminar algumas destas colónias através da esfoliação de células da superfície da bexiga através da urina. Contudo as bactérias que resistem às defesas do hospedeiro podem formar um biofilme ou adquirir uma forma móvel, disseminarem-se através do lúmen da bexiga e ascenderem até ao rim (Figura 1) [11].

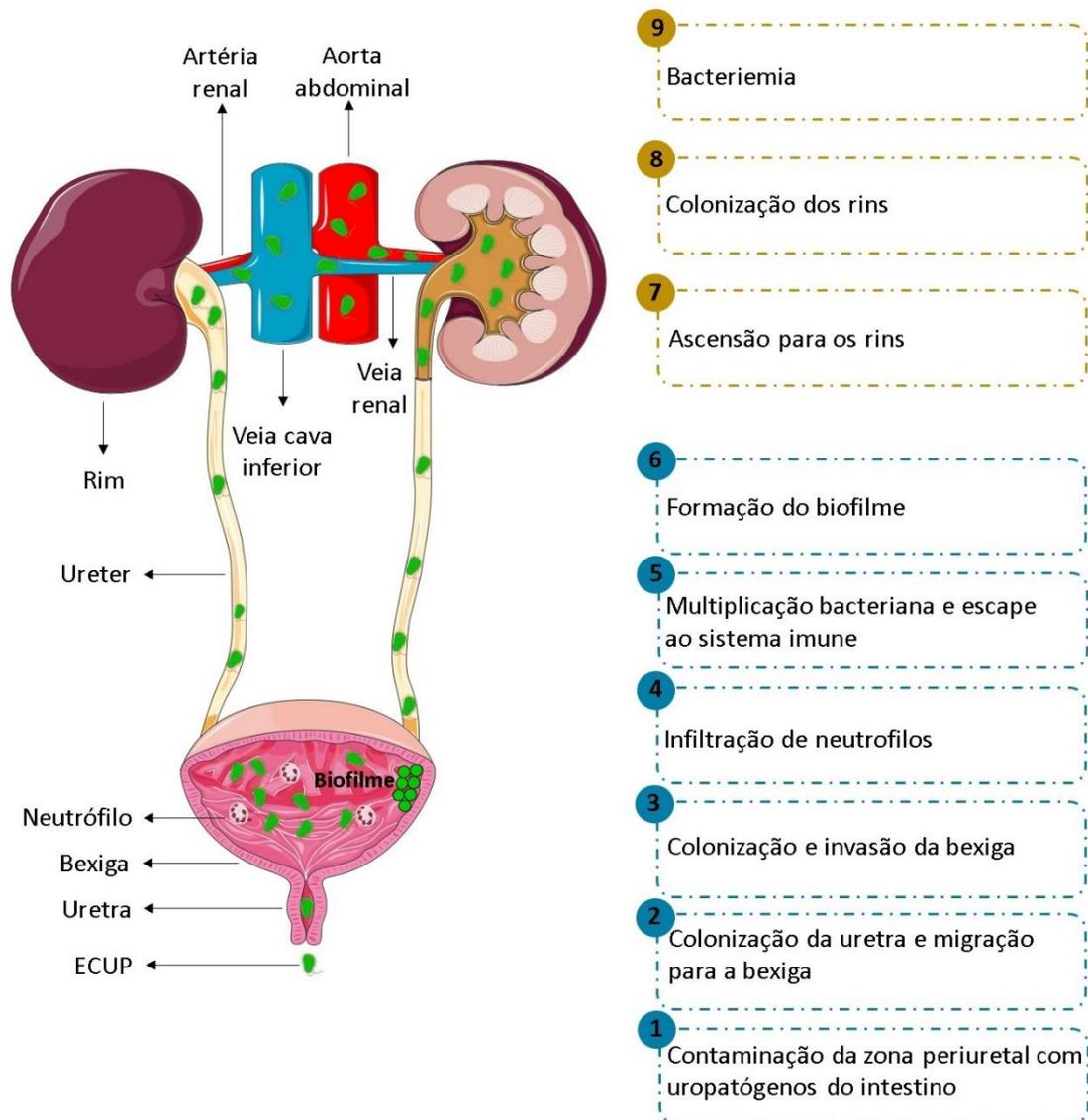


Figura 1: Patogênese das infecções do trato urinário. (Adaptado de Flores-Mireles et al., (2015) [12])

Contudo para colonizarem com sucesso estes novos ambientes, distintos da flora intestinal, as ECEXP precisam de se adaptar. Por isso mesmo, as ECEXP têm características distintas da *E. coli* que se encontra normalmente na flora intestinal, estas diferenças prendem-se sobretudo com um aumento dos fatores de virulência [17].

As diferenças no fenótipo das várias estirpes de *E. coli* são um reflexo das diferenças genéticas entre as diversas estirpes de *E. coli*. O genoma das estirpes de *E. coli* pode variar de tamanho entre 4,6 a 5,6 Mb e é composto por duas frações, um núcleo de genes comum e um *pool* genético flexível que é específico de cada estirpe. Neste *pool* genético flexível encontram-se normalmente os genes que codificam para fatores de aptidão específicos e também os fatores de virulência, no caso das estirpes patogénicas [8]. O genoma da *E. coli* está em constante evolução e reflete a interação entre o genoma e as pressões de seleção do meio

em que a bactéria se encontra. Estas alterações no genoma são também responsáveis pelo aparecimento de diferentes estirpes de *E. coli* [8].

A *E. coli* pode ainda ser classificada em diferentes classes filogenéticas tendo em conta as suas semelhanças genéticas, nomeadamente A, B1, B2, C, D, E e F [2, 15]. As estirpes uropatogénicas normalmente pertencem ao grupo B2 e menos frequentemente ao grupo D [2, 11], enquanto as estirpes comensais pertencem mais normalmente ao grupo A e B1 [2]. Os isolados do grupo filogenético B2 tendem a apresentar mais fatores de virulência e, em geral, menos genes de resistência. Por outro lado, os isolados do grupo A são menos virulentos, mas mais resistentes [18].

As estirpes de ECUP também podem ser classificadas tendo em conta os antigénios, O (somático), K (polissacarídeo capsular) e H (flagelar), sendo que há uma elevada prevalência dos antigénios O1, O2, O4, O6, O7, O8, O16, O18, O25, e O75 nas estirpes de ECUP [19].

Fatores de virulência

A capacidade da *E. coli* produzir ITU depende de um equilíbrio entre as defesas imunes do hospedeiro e da presença de diferentes fatores de virulência nas bactérias [20], como por exemplo adesinas, cápsulas, toxinas e sideróforos, entre outros [21]. Estes fatores de virulência facilitam a adesão, a invasão, a colonização e a sobrevivência da ECUP no trato urológico [22], permitem também que a bactéria escape aos mecanismos de defesa do hospedeiro e/ou estimular uma resposta inflamatória do hospedeiro [23] e podem ser transferidos através de elementos genéticos como plasmídeos, transposons, bacteriófagos ou ilhas de patogenicidade [11]. Os diferentes fatores de virulência trabalham em conjunto para promoverem a infeção e podem ser ativados e desativados durante a evolução da infeção [20].

Após atingir o trato urinário a *E. coli* tem de ultrapassar vários mecanismos de defesa antes de conseguir colonizar eficientemente o trato urinário: estes mecanismos de defesa incluem a força mecânica do fluxo urinário, substâncias antimicrobianas na urina produzidas e secretadas pelas células epiteliais que revestem a bexiga, erradicação por neutrófilos, e a excreção com células superficiais esfoliantes. Assim, a aderência firme e irreversível ao tecido urotelial das células é o primeiro passo para estabelecer uma infeção, seguida de invasão bacteriana nas células hospedeiras e multiplicação [24].

A *E. coli* possui nanofilamentos na sua superfície, que se podem estender por vários micrómetros, a partir do corpo da bactéria, chamadas de fímbria (Fim) ou *pili* [20, 25]. Estes nanofilamentos possuem diversas funções, nomeadamente permitir a adesão e invasão das

bactérias às células do hospedeiro, a agregação das bactérias e a troca de material genético [25].

A presença de fímbria do tipo I é um fator chave na ligação das bactérias às células uroepiteliais da bexiga. As fímbrias do tipo I não reconhecem um recetor, mas ligam-se a epítomos de manosídeo expressos na superfície das células uroepiteliais [20]. Esta ligação pode levar à invasão de camadas celulares mais profundas da parede da bexiga [11, 25], conduzir a formação de colónias bacterianas intracelulares [11, 20] e à formação de biofilme [11, 19].

A fímbria P possui a capacidade de se ligar aos recetores glicosfingolipídicos presentes nos glóbulos vermelhos e nas células uroepiteliais da bexiga de cerca de 99% da população. A importância deste fator de virulência é de tal ordem que o 1% da população que não apresenta estes recetores muito raramente desenvolvem ITU [25]. Um terço das estirpes responsáveis por cistites possuem esta adesina (fímbria P) e foi associada a cerca de 90% dos casos de pielonefrite aguda [19, 20]. Apesar destes serem os fatores de adesão mais bem estudados [20], várias outras adesinas já foram identificadas como as fímbrias M, G e a S. As fímbrias *curli* estão associadas à formação do biofilme e por isso mesmo a sua expressão é promovida pela limitação de nutrientes e sais e pela redução da tensão de oxigênio [18]. A família de adesinas Dr é um exemplo de adesinas, que está associada à persistência da infeção e consequente recorrência após tratamento com antibióticos [25].

Nem todas as adesinas estão relacionadas com a presença de fímbria, uma grande proporção de adesinas não-fimbriais pertence ao grupo de proteínas autotransportadoras [18], como por exemplo o antigénio 43 (Ag 43) ou o UpaG. O fator de superfície, Ag43 tem diferentes papéis na patogenicidade da ECUP, nomeadamente na ligação, na colonização, na formação de colónias intracelulares e do biofilme e na estabilidade a longo prazo das bactérias na bexiga [11]. O autotransportador trimérico UpaG também está envolvido na ligação de bactérias aos tecidos epiteliais da bexiga e a proteínas da matriz extracelular, como a fibronectina. Para além destas funções também está envolvido na agregação celular e na formação do biofilme [11]. A produção de adesinas é variável ao longo da infeção, o que pode levar a uma população bacteriana heterogénea em relação à produção de adesinas [18].

A ECUP tem a capacidade de formar comunidades bacterianas intracelulares que são grupos clonais de células bacterianas alojadas no citoplasma das células superficiais da bexiga. Estas comunidades encontram-se numa matriz tipo biofilme e são comunidades replicativas e metabolicamente ativas [26]. As bactérias desenvolvem-se dentro desta comunidade adquirindo uma forma filamentosa que lhe permite sair para o meio extracelular e infetar as células vizinhas, espalhando assim a infeção [26].

O biofilme pode ser intra ou extracelular e é uma comunidade estruturada de bactérias encapsulado dentro de uma matriz polimérica autodesenvolvida aderente a uma superfície, que se forma sobretudo, mas não exclusivamente, na presença de corpos estranhos no aparelho urinário, como por exemplo cateteres [20, 26]. A formação de um biofilme protege as bactérias das defesas antibacterianas, uma vez que impede a migração dos neutrófilos. Para além disso também interfere com a terapêutica com antibióticos, uma vez que é mais difícil atingir concentrações eficazes de antibiótico no interior destes biofilmes [20]. Portanto, a formação do biofilme está associada a infeções mais graves e a ITU recorrentes [18]. Como previamente referido a presença de algumas adesinas como por exemplo as fímbrias *curli*, o antígeno 43 ou proteínas de autotransporte estão associadas á formação do biofilme [18].

É a presença do flagelo que confere maior mobilidade a ECUP, permitindo que ela ascenda até aos rins, no sentido contrário ao fluxo de urina e permite a disseminação da ECUP através do sangue [18]. O flagelo também é usado pelas bactérias para alcançar novos nutrientes, escapar de condições desfavoráveis e ao sistema imunológico do hospedeiro [11]. Como no caso das adesinas a presença do flagelo também é variável ao longo da ITU [18].

A membrana celular externa da *E. coli* possui na sua composição lipopolissacarídeos (LPS), que desempenham um papel importante não só na manutenção da integridade estrutural da *E. coli* mas também é responsável por provocar resposta inflamatória no hospedeiro e pensa-se que também pode conferir proteção contra o sistema imune do ser humano [20]. Além disso, o LPS parece ter um papel na colonização da bexiga, na formação de reservatórios intracelulares e na resistência a antibióticos hidrofóbicos [11]. Estes lipopolissacarídeos são compostos por dissacarídeos com ácidos gordos (lípidos A), que são importantes endotoxinas, um núcleo de oligossacarídeos e cadeias externas de hidratos de carbono chamadas de cadeias laterais de antígeno O [18, 20]. O lípido A é altamente conservado e medeia os efeitos tóxicos do LPS, já o núcleo de polissacarídeos e especialmente os antígenos O são mais variáveis em estrutura e função [18].

A produção de toxinas, como hemolisina e o fator necrosante citotóxico 1, é outro importante fator de virulência associado a ECUP [25]. Estas toxinas atuam através do dano direto nos tecidos do hospedeiro ou por desativarem as defesas imunes [20].

A hemolisina é produzida por mais de 70% das estirpes de ECUP envolvidas em pielonefrites e por cerca de 50% das estirpes causadoras de cistite [6, 19]. Esta toxina inibe a quimiotaxia e a fagocitose, para além disso também interfere com os mecanismos apoptóticos do hospedeiro assim como as suas vias inflamatórias, protegendo assim as bactérias da fagocitose e danificando as células hospedeiras [11, 20]. A hemolisina oligomeriza e integra-se

nos microdomínios ricos em colesterol da membrana da célula hospedeira, levando à lise das células do hospedeiro, o que tem como consequência a libertação de nutrientes e outros fatores de crescimento, como o ferro, que são depois utilizados pelas bactérias [12, 19].

O fator necrosante citotóxico I protege a bactéria da resposta imune do hospedeiro uma vez que inibe a apoptose de células epiteliais da bexiga e neutraliza a atividade fagocítica e a quimiotaxia de neutrófilos [12, 20]. Esta toxina tem a capacidade de entrar nas células do hospedeiro, onde promove rearranjos no citoesqueleto de actina e alterações na membrana, levando a um aumento da internalização das bactérias [12]. Cerca de um terço das estirpes de ECUP produzem esta toxina [19].

O ferro é um cofator essencial em muitos processos biológicos, incluindo síntese de DNA, e a transferência de eletrões. Por isso, a aquisição de ferro é geralmente necessária para o crescimento bacteriano durante a infeção. Assim, uma resposta imune natural do hospedeiro é restringir o acesso a estes cofatores essenciais, para tal o hospedeiro limita o ferro intracelular e circulante em proteínas como a lactoferrina, transferrina, ferritina e hemoglobina. Notavelmente, o local primário da infeção ECUP, a bexiga, tem níveis mais baixos de ferro que o soro [27]. Portanto, não surpreende que vários genes envolvidos na aquisição de ferro têm sido identificados como importantes fatores de virulência em estirpes de ECUP. Esses genes codificam sideróforos e transportadores de ferro, as estirpes ECUP codificam tipicamente pelo menos três dos seguintes sideróforos, salmochelina yersiniabactina, aerobactina, enterobactina e enterobactina glucosilada [11, 19, 27]. Algumas estirpes de ECUP podem ainda expressar recetores do grupo heme, para aumentar a absorção de ferro [18]. Estes mecanismos para a absorção de ferro podem possuir outras funções para além da ligação de ferro, como por exemplo sequestrar cobre [18], facilitar a colonização, a produção de biofilmes e a formação de reservatórios intracelulares [11, 12].

A ECUP também pode regular a resposta imune aguda do hospedeiro, suprimindo o movimento transepitelial dos neutrófilos e reduzindo a produção de espécies reativas de oxigênio, que possuem funções antibacterianas [25]. Outra estratégia que permite à ECUP escapar à resposta imune e à terapêutica antibacteriana é o estabelecimento de um reservatório intracelular inativo na bexiga [18, 22]. Que não são mais que pequenas comunidades de células bacterianas contidas em vesículas nas células hospedeiras, estando presentes nas células do epitélio superficial assim como no epitélio de transição subjacente. Estas comunidades contêm quatro a dez células bacterianas, não são replicativas e podem persistir durante 12 semanas [26]. A ativação desse reservatório intracelular quiescente resulta em ITU recorrentes [18, 22]. Durante a diferenciação da célula hospedeira e retração

da rede de actina para regiões basolaterais da célula, as bactérias reentram num estágio ativo e começam a multiplicar-se levando a que ocorra um novo episódio de ITU [12, 18].

Na Figura 2 encontra-se uma representação esquemática da *E. coli* e de alguns fatores de virulência acima referidos.

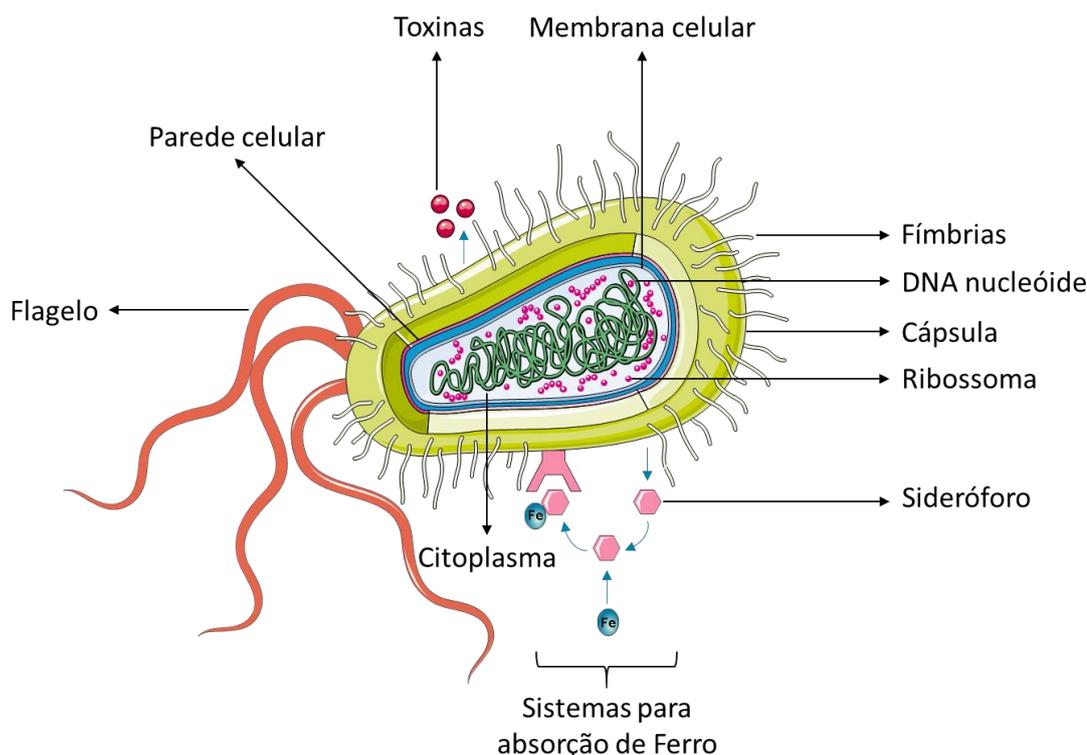


Figura 2: Representação esquemática da *E. coli* e de alguns dos principais fatores de virulência de uma bactéria ECUP presentes na superfície celular ou segregados.

III. Resposta Imune às Infecções do Trato Urinário

A resposta do hospedeiro à ITU inclui peptídeos antimicrobianos, inflamação, produção de citocinas, influxo de neutrófilos e monócitos, apoptose e esfoliação de células hospedeiras [19].

O principal objetivo da esfoliação é eliminar células da bexiga infetadas, diminuindo assim a carga bacteriana no organismo. Contudo esta esfoliação também conduz á exposição do epitélio de transição subjacente, facilitando assim a invasão destas células pelas bactérias e permitindo conseqüentemente a formação de reservatórios intracelulares inativos, que podem conduzir a episódios de recorrência da ITU [26].

As células uroteliais garantem a esterilidade no trato urinário pela libertação de proteínas, como a proteína Tamm-Horsfall que bloqueia a adesão bacteriana ou a lipocalina e lactoferrina,

que limitam drasticamente o ferro livre presente no trato urinário [19]. Além disso, a primeira linha no mecanismo de defesa das células uroteliais contra invasões de patógenos inclui a síntese e secreção de peptídeos antimicrobianos, como defensinas, catelicidina humana LL-37 e ribonuclease 7. Estas moléculas podem exercer atividade antimicrobiana direta, aumentar o recrutamento celular inato ou alterar o nicho ambiental para torná-lo menos favorável aos uropatógenos [19, 28]. Contudo algumas estirpes de ECUP conseguem escapar a esta primeira linha de defesa e colonizar o trato urinário [19].

Após a colonização do trato urinário a resposta imune inata desempenha um papel fundamental na resposta imune às ITU [20]. A ligação das bactérias às células epiteliais da bexiga desencadeia a resposta imune inata do organismo, que inclui a ativação de proteínas intracelulares, transcrição de genes específicos e a consequente produção de proteínas específicas [29]. Os recetores de superfície mais importantes nesta resposta imune são os recetores do tipo Toll (TLR). Os recetores TLR4 podem ser ativados pelas LPS presentes na superfície das bactérias e também são regulados pela ligação das *fimbria* tipo I e P [30], sendo que a indução do processo inflamatório provocado pela *fimbria* tipo I necessita das LPS, a *fimbria* P induz a resposta do TLR4 independentemente das LPS [18]. Os recetores TLR5 reconhecem o flagelo da ECUP [18]. Após ativação do TLR, as células uroepiteliais secretam citocinas e quimiocinas como interleucina (IL) 6 e IL-8 e peptídeos antimicrobianos. A ligação da IL-8 aos seus recetores CXCR1 e CXCR2 leva ao recrutamento e migração de neutrófilos para o local da infeção e consequente fagocitose das bactérias [20]. A IL-6 e a IL-8 não são as únicas interleucinas envolvidas na resposta a ITU. Por exemplo a IL-17 e a IL-10 parecem ter um papel protetor de ITU, restringindo a habilidade das ECUP manterem infeções na bexiga [18]. Contudo diferentes estirpes de ECUP parecem ativar diferentes vias de sinalização e consequentemente desencadear diferentes mecanismos da resposta imunitária inata do hospedeiro [18].

A resposta imunitária específica, associada ao aumento de células B e T e à secreção de imunoglobulinas apesar de também ocorrer durante as ITU, aparenta não desempenhar um papel crucial na resposta a este tipo de infeções agudas [20]. Contudo, o seu papel na não recorrência de ITU parece ser relevante [11]. A resposta imunitária específica do hospedeiro é diferente nos rins e na bexiga, assim sendo a resposta associada à produção de imunoglobulina A (Ig A) desempenha um papel mais importante ao inibir a colonização das bactérias na bexiga, mas a defesa sistémica produzida pelos linfócitos T é mais importante nos rins [11]. Contudo, a importância da imunidade adaptativa no controlo de infeções por ECUP é substancialmente pouco estudada em comparação com o sistema imunológico inato [28].

IV. Fatores e populações de risco

As ITU podem ser adquiridas em ambiente hospitalar ou na comunidade [31] e todos os indivíduos são suscetíveis a esta infeção, porém a prevalência da infeção difere com a idade, sexo e certos fatores predisponentes. Sendo que os grupos de risco incluem os recém-nascidos, meninas em idade pré-escolar, mulheres, idosos (homens e mulheres) [3] e doentes imunodeprimidos [9]. Apesar de a prevalência de ITU ser muito superior nas mulheres em relação aos homens, a taxa de mortalidade por ITU complicadas e pielonefrites é maior nos homens [26]. Outros fatores de risco a ter em conta são, o uso de espermicidas, gravidez, não circuncisão, atrofia vulvovaginal pós-menopausa, diabetes, obesidade, pedras do trato urinário, drenagem incompleta da urina (hidronefrose, esvaziamento incompleto da bexiga, divertículos da bexiga ou da uretra, prolapso de órgão pélvico), estenose da uretra, refluxo vesico-uretérico, disfunção miccional, uropatia obstrutiva, instrumentação uretral, fístulas colovesicais, insuficiência renal e cancro da bexiga [12, 21, 32].

O uso prolongado de cateteres urinários aumenta o risco de ITU recorrentes, uma vez que permitem que as bactérias formem um biofilme o que serve como reservatório bacteriano. Após quatro semanas praticamente todos os cateteres *in situ* estão colonizados por bactérias [25]. Para além disso o uso de cateteres está associado a cerca de 70% a 80% das ITU complicadas [26].

Uma história clínica de cistite também pode ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de ITU recorrentes, sobretudo episódios de cistite em criança ou a existência de dois ou mais episódios de cistites anteriores. Uma possível explicação, prendesse com o facto de a remodelação do urotélio durante uma infeção crônica alterar permanentemente a sua arquitetura mesmo com um tratamento adequado, resultando daí alterações em centenas de genes e proteínas. Em exposições subsequentes, estas alterações predis põem o hospedeiro a ITU recorrentes mais graves mesmo na presença de estirpes de ECUP menos patogénicas [26].

Sobretudo no caso de ITU recorrentes a predisposição genética também pode desempenhar um papel importante. Os recetores CXCR1 e CXCR2, reconhecem a IL-8 e desempenham um papel no recrutamento dos neutrófilos. Reduções nos níveis destes dois recetores mostraram estar associados a ITU recorrentes em crianças (CXCR1) e em mulheres (CXCR2) [25].

Mulheres

A incidência de ITU é maior em mulheres, a prevalência é tão alta que cerca de 50% das mulheres terão pelo menos uma ITU sintomática durante a sua vida [3, 15]. Para além disso, apesar do tratamento da ITU com antibióticos, cerca de 20% a 30% das mulheres sofrem recorrências até 6 meses após a infeção original [15] e 40% a 50% das mulheres sofre uma recorrência até 1 ano após a infeção original [33]. Sendo que frequentemente a maioria das recorrências são causadas por *E. coli* semelhantes á que causou a infeção original [33]. Para além disso cerca de 5% das mulheres irá desenvolver ITU recorrentes crónicas [9].

A maior prevalência de ITU em mulheres pode ser explicada pela anatomia do trato urinário feminino, nomeadamente o fato de as mulheres terem uma uretra mais curta e mais próxima do ânus [20, 25].

Mulheres sexualmente ativas têm um maior risco de desenvolverem ITU, porque apesar das ITU não serem doenças sexualmente transmissíveis, nas mulheres a irritação provocada pelas relações sexuais é uma das principais causas de ITU [13]. Para além disso o uso do espermicida como método contraceptivo também aumenta o risco de ITU uma vez que promove alterações na flora vaginal [25]. O espermicida altera o pH vaginal e como consequência conduz à eliminação dos lactobacilos vaginais que desempenham um papel protetor de ITU, pois previnem a migração e a aderência de patógenos através do epitélio da bexiga [34].

Mulheres na menopausa também têm um risco aumentado de ITU recorrentes. Durante a menopausa, há uma diminuição significativa dos níveis de estrogénios, o que leva a atrofia vaginal e consequente secura vaginal e alteração do pH, o que leva a alterações na flora vaginal, protetora de ITU. Para além disto os baixos níveis de estrogénios também estão associados a um esvaziamento incompleto da bexiga o que favorece o desenvolvimento de ITU [25].

No caso particular das mulheres grávidas o risco de ITU também aumenta, devido á compressão mecânica causada pelo útero ocorre um aumento da estase de urina nos ureteres, o que prejudica o esvaziamento da bexiga, causa refluxo vesico-ureteral e aumenta o pH urinário [35]. Para além disto durante a gravidez ocorre uma alteração na composição da urina, com um aumento da concentração de aminoácidos, glicose, vitaminas e outros nutrientes, o que pode promover a persistência das ITU [5, 36]. ITU agudas, como pielonefrites, podem levar a várias complicações na gravidez, como o parto prematuro em 20% a 50% dos casos [36]. Alguns estudos associaram ainda as ITU na gravidez a um aumento do risco de pré-eclampsia, de restrição de crescimento intrauterino, de anemia, de

corioamnionite, de atrasos no desenvolvimento e ainda uma associação entre ITU durante a gravidez e um aumento do risco de défice de atenção, contudo, estas associações necessitam de mais estudos para serem comprovadas [36].

Crianças

A prevalência das ITU nas crianças é substancialmente inferior ao descrito para as mulheres em idade adulta, contudo é uma das infeções mais frequentes em crianças [37]. Nas crianças até 11 anos 3% a 7% das raparigas irão sofrer uma ITU, já nos rapazes a percentagem é mais baixa, entre 1% a 2% [21]. Contudo após a primeira ITU, cerca de 12% a 20% das crianças irá sofrer uma recorrência nos 12 meses seguintes [21]. Sendo que nos bebés (até três meses) do sexo masculino o risco de ITU é cerca de dez vezes superior no grupo dos não circuncidados [38].

As crianças são um importante veículo de disseminação de infeções na comunidade sobretudo porque contribuem para a passagem de bactérias patogénicas entre pessoas [39]. Para além disso as crianças são mais vulneráveis a sofrerem complicações a curto e a longo prazo, devido a ITU [39]. Na verdade, as ITU em crianças são o principal fator de risco para o desenvolvimento de cicatrizes renais, hipertensão arterial e insuficiência renal e é um marcador de anormalidades morfológicas ou funcionais do trato urinário [21].

O diagnóstico clínico de ITU em crianças pode ser mais complicado uma vez que em muitos casos o único sintoma presente é febre e não se observam sintomas urinários como disúria [37].

As ITU em crianças pequenas é ainda mais problemático devido á alta prevalência de resistência a antibióticos nas crianças com idade compreendida entre os zero e os cinco anos, o que dificulta a resolução destas infeções [39].

Idosos

Como previamente referido em idades mais jovens a prevalência de ITU é muito superior em mulheres do que em homens, contudo com o avançar da idade esta diferença tende a diminuir [40]. Na verdade, a presença de bactérias na urina (bacteriúria) é detetada em cerca de um décimo dos homens e em um quinto das mulheres com mais de 65 anos, já em idades mais jovens a presença de bacteriúria é cerca de 30 vezes mais comum nas mulheres em comparação com os homens [25]. Após os 80 anos, a prevalência de ITU em homens e mulheres deixa de apresentar diferenças significativas [41].

Provavelmente este aumento da prevalência de bacteriúria nos homens com a idade deve-se à diminuição da ação bactericida das secreções prostáticas e ao aumento do volume da próstata, o que leva a retenção urinária, causa obstrução da uretra e fluxo turbulento de urina, o que facilita a ascensão de organismos na bexiga [25, 40]. O aumento da prevalência de outras doenças como hiperplasia benigna da próstata, prostatite, diabetes (ambos os sexos) ou incontinência urinária (ambos os sexos), que são fatores de risco para o desenvolvimento de ITU, também pode justificar este aumento [41]. Outro fator associado ao envelhecimento que pode contribuir para um aumento da ITU em idosos, é o declínio da resposta, inata e adaptativa, do sistema imune com a idade [42].

A residência em instituições é outro fator que também pode contribuir para o aumento das ITU, uma vez que a prevalência de bacteriúria se situa nos 10% em homens idosos que residem em casa, aumentando para 15% a 40% em homens da mesma faixa etária mas que residem em instituições [40, 41].

Um importante fator a ter em conta nas ITU na população mais idosa é que, as estirpes de ECUP isoladas de doentes idosos, apresentam uma maior taxa de resistências em comparação com as isoladas de doentes mais novos. Provavelmente devido a uma maior exposição prévia a antibióticos [40].

V. Sintomas

Os sintomas podem variar consoante a apresentação clínica da ITU, nas cistites os sintomas mais frequentes são disúria, noctúria, aumento da urgência e da frequência das micções, dor na zona suprapúbica, dor ao urinar e alterações no cheiro da urina devido à presença de bactérias na urina [25, 26, 32, 43, 44]. Nas pielonefrites leves ou moderadas, os sintomas incluem febre, dor nas costas e sensibilidade no ângulo costovertebral, sendo que os sintomas associados às cistites podem ou não estar presentes [25, 43, 44], nas pielonefrites graves a sintomatologia pode ainda incluir vômitos e náuseas [25, 43]. Contudo os sintomas podem variar entre diferentes populações [44], por exemplo, nos homens as ITU podem levar a um quadro de retenção urinária agudo [32]. Já nos idosos as ITU podem levar ao surgimento de sintomas atípicos como confusão, perda de mobilidade e mal-estar sistémico [32]. As mulheres idosas apresentam um maior risco de bacteriémia e maior tempo de hospitalização, mas apresentaram menos sintomas de ITU [44]. Já nas ITU associadas a cateteres os sintomas podem incluir febre, calafrios, mal-estar e/ou desconforto generalizável [26].

Sem tratamento precoce, os sintomas de ITU manifestam-se em média durante 6,1 dias, levando a uma média de 2,4 dias de restrições na realização de atividades normais do dia a dia, a 1,2 dias de ausência ao trabalho/escola e a 0,4 dias de repouso [32]. Por outro lado, com tratamento adequado os sintomas desaparecem ao fim de um a dois dias [32].

A manifestação mais grave de ITU é a urosepsia que pode ser classificada como simples ou severa. Na urosepsia simples para além de ser possível observar todos os sintomas previamente referidos, a temperatura corporal pode ser $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 36^{\circ}\text{C}$; frequência cardíaca ≥ 90 batimentos por minuto; frequência respiratória ≥ 20 respirações por minuto ou a pressão parcial de $\text{CO}_2 \leq 32$ mmHg; contagem de glóbulos brancos ≥ 12000 células por mm^3 . A urosepsia severa está associada a disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão que se pode traduzir por exemplo em acidose láctea, oligúria ou alteração do estado de consciência [13].

VI. Diagnóstico

Atualmente o diagnóstico das ITU provocadas por *E. coli* baseia-se sobretudo nos achados clínicos, mas também em teste de cultura bacteriana (urocultura) e microscopia [13]. Na prática clínica muitas vezes o diagnóstico é feito empiricamente, sobretudo em mulheres, que apresentam os sintomas típicos (descritos na seção anterior) de uma ITU [32].

Um dos testes mais frequentemente usado na prática clínica, como auxiliares no diagnóstico de ITU, são as tiras de teste de urina, que detetam a presença de leucócitos na urina, o que indica inflamação, e a presença de nitritos, o que indica bacteriúria [32, 44]. Estes testes normalmente, permitem também detetar a presença de sangue, proteínas, pH ou glicose na urina [44]. Os nitritos são produzidos por bactérias Gram negativas, uma vez que estas bactérias convertem os nitratos presentes na urina a nitritos, é importante ressaltar que caso a ITU seja causada por bactérias Gram positivas este teste dará negativo [36]. Por outro lado, a presença de leucócitos na urina (piúria) não é específico de ITU uma vez que também pode indicar outras doenças como cálculos renais ou tumor no trato urológico [25], além disso em estádios iniciais da doença este teste pode também dar um resultado falso negativo [36]. Assim sendo a deteção de piúria para o diagnóstico de ITU está associada a uma elevada sensibilidade, mas baixa especificidade, pelo contrário a deteção de nitritos na urina apresenta uma alta especificidade, mas baixa sensibilidade. Apesar destas limitações, este tipo de testes são úteis sobretudo para descartar ITU no caso de ambos darem negativo [44] ou quando combinados com um quadro clínico típico de ITU ou combinados com uroculturas [44]. Além

das tiras de teste a presença de leucócitos e nitritos na urina pode também ser detetado através de microscopia [38].

O termo bacteriúria significativa foi introduzido para permitir distinguir entre ITU e contaminações externas das amostras, o que é importante uma vez que os resultados das uroculturas são usados para decidir que terapia com antibióticos usar [13]. Idealmente as amostras de urina para as uroculturas devem ser colhidas na primeira urina da manhã [44], depois de rejeitar o primeiro jato de urina, para evitar contaminações pela flora uretral e peri-uretral, e o resultado é apresentado em unidades formadoras de colónias (UFC) por ml de urina [32].

Para interpretação dos resultados laboratoriais é considerado que $\geq 10^5$ UFC/mL em duas uroculturas distintas e consecutivas, na ausência de sintomas clínicos, indica bacteriúria assintomática em mulheres, no caso dos homens os resultados de uma urocultura são suficientes para diagnosticar bacteriúria assintomática [13, 25]. Contudo na presença de sintomas, valores iguais ou superiores a 10^3 UFC/mL podem indicar cistite aguda não complicada [45] e valores iguais ou superiores a 10^4 UFC/mL podem indicar pielonefrite não complicada [46]. Nos casos de ITU complicadas os valores a considerar em conjunto com os sintomas clínicos são iguais ou superiores a 10^5 UFC/mL em mulheres ou 10^4 UFC/mL em homens [46]. Nas ITU recorrentes o resultado laboratorial pode ser inferior a 10^3 UFC/mL entre os episódios agudos [13].

A distinção entre bacteriúria assintomática e ITU pode ser complicada em casos em que a sintomatologia apresentada é dúbia, o que acontece, sobretudo em mulheres idosas. Nestas situações, a presença de proteína C reativa e procalcitonina (PCP) no sangue pode ser usado como biomarcadores de ITU [44]. A presença de PCP foi associada a danos renais em crianças com pielonefrites [44] contudo em grávidas, é possível ocorrer elevação dos valores de PCP, em situações de bacteriúria assintomática [44].

Os resultados das uroculturas informam quais as bactérias presentes no trato urinário responsáveis pelo desenvolvimento da ITU e qual o número de unidades formadoras de colónias, permitem também fazer a seleção do antibiótico mais adequado para tratar cada situação. Uma vez que permite detetar a que antibióticos as bactérias identificadas são suscetíveis e a quais são resistentes, através de um teste denominado de antibiograma [28].

Nos últimos anos, várias novas técnicas têm sido estudadas pela comunidade científica para um diagnóstico sensível, específico, preciso e rápido das ITU, contudo ainda são necessários mais estudos antes da sua implementação na prática clínica [44].

VII. Tratamento

A descoberta dos antibióticos teve um enorme impacto na saúde humana e na medicina moderna, pois permitiu prevenir e curar infeções, salvando assim milhões de vidas [13].

A primeira prioridade no tratamento das ITU é eliminar a infeção sintomática atual para obter um trato urinário estéril. Em segundo lugar, investigar todos os fatores de risco para ITU, e em terceiro lugar prevenir a recorrência da infeção [32].

Atualmente, a maioria das ITU podem ser curadas com antibióticos sem recorrer à hospitalização dos doentes. Contudo as ITU mais graves e com elevado risco de complicações podem requerer internamento dos doentes e tratamento com antibióticos por via intravenosa [13]. Por outro lado, quando se está perante um cenário de bacteriúria assintomática o tratamento com antibióticos não é o recomendado, uma vez que a bacteriúria assintomática pode ter um papel protetor de infeções sintomáticas causadas por outras bactérias [13, 25]. Com exceção de doentes que vão ser sujeitos a procedimentos urológicos invasivos, nestas situações o tratamento da bacteriúria assintomática é recomendado [25]. No caso de bacteriúria assintomática durante a gravidez a utilidade do tratamento ainda é uma questão controversa [25, 44]. Sendo que a administração de antibióticos não é isenta de riscos uma vez que pode conduzir a alterações do microbioma vaginal e gastrointestinal e conduzir também ao aparecimento de bactérias multirresistentes [12].

Um antibiótico usado para tratar ITU deve ter certas características nomeadamente, ser ativo contra os uropatógenos mais comuns (*E. coli*); deve ser excretado, na urina, por filtração glomerular na sua forma ativa; deve ter uma concentração adequada e inibitória na urina e nos tecidos (no caso das pielonefrites); e deve ser ativo no pH urinário [23]. Para além destes fatores a escolha do antibiótico adequado para tratar as ITU tem de ter em conta diversos fatores como a sensibilidade bacteriana comum da região em causa, os resultados da urocultura e fatores do doente como alergias ou contra-indicações [11, 32]. Sendo que a duração do tratamento depende do local da ITU e da resposta dos sintomas à terapêutica [32], contudo a duração típica do tratamento vai de 7 a 14 dias [14].

O tratamento da cistite não complicada, inclui nitrofurantoína, trimetoprim-sulfametoxazol, fosfomicina, ou quinolonas orais como a ciprofloxacina ou levofloxacina ou menos frequentemente, antibióticos β -lactâmicos, como amoxicilina com ácido clavulânico, a ampicilina ou cefalosporinas de segunda ou terceira geração [41, 47].

Na pielonefrite, o tratamento recomendado inclui ceftriaxona (injetável), aminoglicosídeos como a gentamicina, quinolonas ou carbapenênicos [41, 47]. Na Tabela I

estão sumarizados os regimes terapêuticos orais mais frequentemente usados para tratamento de ITU.

Tabela I: Regimes terapêuticos orais mais frequentemente usados para tratamento de ITU. (Adaptado de Moura *et al.*, 2009 e Schaeffer *et al.*, 2016 [23, 41]).

Antibiótico	Dose em casos de função renal normal	Indicação terapêutica	Principais efeitos secundários e contraindicações
Amoxicilina	500 mg três vezes por dia	Cistite	Hipersensibilidade aos antibióticos β -lactâmicos.
Amoxicilina–Ácido clavulânico	500 mg três vezes por dia ou 875 mg duas vezes por dia	Cistite	Hipersensibilidade aos antibióticos β -lactâmicos.
Cefixima	400 mg uma vez por dia	Cistite causada por estirpes resistentes; Pielonefrite.	Hipersensibilidade aos antibióticos β -lactâmicos.
Cefpodoxima	100 ou 200 mg duas vezes por dia	Cistite; Pielonefrite.	Hipersensibilidade aos antibióticos β -lactâmicos
Ciprofloxacina	500 mg duas vezes por dia	Cistite; Pielonefrite.	Tendinopatia; Hipersensibilidade; Gravidez; Crianças; Atletas (alta competição).
Fosfomicina	3 g por dia (um ou dois dias)	Cistite	Hipersensibilidade
Levofloxacina	500 ou 750 mg por dia	Cistite; Pielonefrite	Tendinopatia; Gravidez Hipersensibilidade.
Nitrofurantoína	100 mg duas vezes por dia	Cistite	Hepatotoxicidade; Toxicidade pulmonar.
Trimetoprim-sulfametoxazol	160 mg + 800 mg duas vezes por dia	Cistite	Hepatotoxicidade; Gravidez; Hipersensibilidade.

O tratamento antibiótico da ITU durante a gravidez requer considerações especiais dando preferência ao uso de antibióticos não teratogénicos tais como aminopenicilinas, fosfomicina ou cefalosporinas [35, 36]. Sendo que o uso de trimetoprim-sulfametoxazol está desaconselhado, sobretudo no primeiro trimestre da gravidez, uma vez que este fármaco interfere com o metabolismo do ácido fólico, já a nitrofurantoína está desaconselhada na gravidez pois pode induzir hemólise no recém-nascido [36]. As quinolonas e fluoroquinolonas também não são aconselhadas durante a gravidez pois podem comprometer a formação de cartilagem no feto [23].

Todos estes fármacos apresentam mecanismos de ação muito distintos entre eles. O trimetoprim combinado com o sulfametoxazol (sulfomanida), inibe a síntese do ácido tetra-hidrofólico, que é indispensável nas bactérias para a síntese de DNA. As sulfonamidas são

análogas do ácido p-aminobenzóico que é o substrato normal da enzima di-hidropteroato sintase e esta enzima é essencial para síntese do ácido tetra-hidrofólico. Ou seja, as sulfonamidas atuam por inibição competitiva da di-hidropteroato sintase, bloqueando assim a síntese do ácido tetra-hidrofólico. Complementarmente, o trimetoprim inibe a síntese de ácido fólico. O trimetoprim é análogo do ácido tetra-hidrofólico e, portanto, atua por inibição competitiva da enzima di-hidrofolato redutase. Esta enzima é responsável por catalisar a redução do di-hidrofolato a tetra-hidrofolato, a sua inibição tem a consequência de inibir a síntese de ácido fólico o que consequentemente inibe a síntese de DNA pela bactéria [23]. Este fármaco parece ser também capaz de reduzir a síntese da fímbria tipo I, mesmo quando se encontra em concentrações mais baixas, do que as necessárias para inibir o crescimento bacteriano [25].

As quinolonas e fluoroquinolonas interferem com a síntese de DNA e RNA. Estes fármacos têm a capacidade de inibir a DNA girase e a topoisomerase IV, que estão envolvidas na topologia do DNA. Portanto a sua inibição interfere na replicação, reparação e transcrição de DNA, o que culmina com a morte da bactéria [47].

Os antibióticos β -lactâmicos possuem uma ação bactericida através da inibição da síntese da parede bacteriana [23]. Estes antibióticos têm a capacidade de ligar as proteínas de ligação à penicilina, estas proteínas de ligação são enzimas que desempenham um papel importante na síntese das cadeias de peptidoglicanos, sendo um dos principais constituintes da parede celular bacteriana. Assim sendo, a ligação dos antibióticos β -lactâmicos inibe a produção da cadeia de peptidoglicanos, o que leva à ativação de autolisinas que degradam a parede bacteriana, resultando assim na morte celular [48].

A nitrofurantoína é rapidamente absorvida e excretada pelos rins para a urina, como não atinge uma concentração eficaz no sangue e nos tecidos a sua única indicação terapêutica é no tratamento de cistites [19, 49]. Este fármaco inibe a acetil co-enzima A, o que compromete a síntese da parede bacteriana. Para além disso após absorvida é metabolizada pela bactéria e os metabolitos ativos formados, possuem a capacidade de alterar proteínas ribossomais e outras macromoléculas. Estas alterações inibem o metabolismo aeróbico e consequentemente condicionam a síntese de DNA, de RNA, de proteínas e da parede celular [50].

A fosfomicina é outro fármaco que também atua através da inibição da síntese da parede celular bacteriana. Este composto ativo inibe irreversivelmente a enzima enolpiruvato transferase, impedindo consequentemente a síntese de ácido N-acetilmurâmico, que é um elemento essencial na parede celular bacteriana [23].

Os aminoglicosídeos alteram a função dos ribossomas através da ligação ao local de reconhecimento de aminoacil-tRNA, do rRNA 16S presentes nas subunidades ribossômicas bacterianas, interferindo assim com a síntese proteica, o que culmina com a morte bacteriana [51].

VIII. Resistência aos antibióticos

O consumo de antibióticos tem aumentado ao longo dos anos, sendo a consequência mais grave deste consumo, em alguns casos indiscriminado, o aumento das resistências aos antibióticos, o que é hoje em dia um grave problema de saúde pública em todo o mundo [13].

As consequências de infeção por microrganismos resistentes podem ser graves, com aumento da mortalidade, permanência prolongada no hospital, perda de alternativas para a profilaxia de pacientes submetidos a cirurgia e outros procedimentos médicos e aumento de custos de tratamento [13]. Ainda mais preocupante é o aumento da resistência a múltiplos antibióticos entre as estirpes de ECUP, estudos apontam que mais de 10% dos isolados de *E. coli* causadores de cistite são resistentes a pelo menos três classes diferentes de agentes antimicrobianos [27]. Só nos países da União Europeia, bactérias multirresistentes aos antibióticos são responsáveis por cerca de 25 000 mortes anualmente e por custos totais que ascendem aos 1.5 biliões de euros [13].

O problema torna-se ainda mais grave se considerarmos que nos últimos anos poucas novas moléculas com atividade antibacteriana têm sido desenvolvidas, o que poderá levar a que infeções que atualmente são consideradas banais e de fácil resolução se tornem fatais devido a falta de opções terapêuticas [13].

A resistência a antibióticos pode ser dividida em dois grandes grupos, resistência intrínseca ou resistência extrínseca. A resistência intrínseca é caracterizada por uma insensibilidade inerente da bactéria à ação de um antibiótico, um exemplo de resistência intrínseca é a resistência às cefalosporinas por parte de bactérias pertencentes à família *Enterobacteriaceae*, através da produção de AmpC- β -lactamases [23]. Contudo, são as resistências adquiridas que representam o maior perigo para a saúde pública. As bactérias conseguem adquirir resistência por dois mecanismos principais, i) alterações genéticas no genoma das bactérias, o que pode alterar os alvos terapêuticos dos antibióticos ou ii) através de aquisição exógena de genes que codificam para mecanismos de resistência [23]. Esta aquisição de genes de resistência é conseguida através de elementos genéticos móveis como plasmídeos, transposons, entre

outros [11]. Estes plasmídeos podem ser transmitidos horizontalmente, tanto, entre bactérias da mesma espécie como entre bactérias de espécies diferentes [4].

Assim sendo, a resistência aos antibióticos desenvolve-se quando as bactérias se adaptam e crescem na presença dos antibióticos e está relacionada com a frequência com que determinado antibiótico é usado. Para além disso, a resistência a um determinado antibiótico normalmente implica resistência a todos os antibióticos que pertençam à mesma classe de antibióticos [13]. Existem diferentes fatores de risco associados à aquisição de resistência a múltiplos antibióticos, incluindo o uso de antibióticos utilizados previamente a uma ITU, hospitalização prolongada, uso de dispositivos médicos, como cateteres urinários, outras doenças subjacentes, assim como, idade avançada [11]. Para além da problemática da resistência aos antibióticos por si só, um estudo demonstrou que existe uma correlação positiva entre número de fatores de virulência, espectro de resistência e taxa de recorrência. Ou seja, quantos mais fatores de virulência uma estirpe apresenta, maior o número de antibióticos a que é resistente, o que leva a um aumento das recorrências [22].

Na Europa, a prevalência de *E. coli* resistente às aminopenicilinas (ampicilina ou amoxicilina) é de 57,1%, às fluoroquinolonas é de 22,4%, para as cefalosporinas de terceira geração é de 12% e aos aminoglicosídeos (gentamicina ou tobramicina) é de 9%. Além disso, 4,8% das estirpes são co-resistentes a cefalosporinas, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos de terceira geração. Apenas 0,1% de *E. coli* são resistentes aos carbapenênicos e apenas 7,8% das estirpes são resistentes à gentamicina [47]. Para além disso a resistência ao trimetoprim tem vindo a aumentar significativamente na Europa nos últimos anos, comprometendo a sua escolha como antibiótico de primeira linha para tratar empiricamente ITU [52]. Tendo em conta o cenário de resistências atual a nitrofurantoína e a fosfomicina parecem ser as melhores opções para o tratamento empírico de cistites agudas [52, 53]. É de ressaltar que as percentagens de resistência variam bastante tendo em conta o país, as características da população estudada e o *design* do estudo.

A resistência à combinação trimetoprim com sulfametoxazol parece ser devido a alterações nos genes que codificam as duas enzimas inibidas por este medicamento, nomeadamente a di-hidropteroato sintase e a di-hidrofolato redutase. Estas mutações nas enzimas, levam a uma diminuição na sua afinidade com o sulfametoxazol e o trimetoprim respetivamente [23].

Quinolonas e fluoroquinolonas estão entre os antibióticos mais frequentemente utilizados no tratamento de ITU, o seu uso excessivo levou a um aumento da resistência a esta família de antibióticos [11]. Um dos mecanismos mais importantes na resistência a estes antibióticos

está associado á presença de genes de resistência à quinolona mediada pelo plasmídeo (PMQR), que inibe a ligação das quinolonas à DNA girase e a outras topoisomerasas [11]. Outros mecanismos de resistência incluem mutações na DNA topoisomerase IV, diminuição na concentração intracelular das quinolonas, o que pode ser conseguido por dois mecanismos, sendo eles a diminuição da absorção do antibiótico conseguido através da diminuição da permeabilidade da membrana externa das bactérias ou através de um aumento das bombas de efluxo, ou ainda a expressão de uma enzima modificadora de aminoglicosídeos [11, 47]. Esta enzima tem a capacidade de acetilar o grupo amino localizado no anel piperazina da estrutura da quinolona, alterando conseqüentemente a sua atividade [47].

Resistência aos antibióticos β -lactâmicos como a ampicilina, amoxicilina e cefalosporinas, geralmente são adquiridas devido à produção de vários tipos de enzimas β -lactamase, como por exemplo as enzimas TEM e CTX-M, por parte das bactérias [11]. Existem cerca de 400 β -lactamases diferentes descritas na literatura, que podem ser classificadas em quatro grupos (A, B, C e D) tendo em conta a sua sequência de DNA. Os grupos A, C e D têm porções de serina no local ativo, enquanto as enzimas do grupo B possuem moléculas de zinco no local ativo [54]. As β -lactamases de largo espectro (ESBLs) são derivadas de mutações em enzimas previamente existentes como a blaTEM-1, a blaTEM-2 e a blaSHV-1, são transmitidas por plasmídeos [11] e a percentagem de estirpes produtoras destas enzimas tem vindo a aumentar ao longo dos anos [4]. Elas atuam dividindo a ligação amida do anel β -lactâmico, inativando assim antibióticos β -lactâmicos [12]. A presença desta ESBL está associada a uma taxa mais elevada de resistência às famílias de antibióticos β -lactâmicos, para além disso o plasmídeo que codifica para as ESBLs normalmente também codifica outros genes de resistência bacteriana conferindo assim resistência a outros antibióticos como aminoglicosídeos, sulfonamidas e quinolonas, por isso a disseminação de ESBL é um importante problema no tratamento de ITU causadas por ECUP [11, 12]. Uma estratégia frequentemente usada para combater a resistência a antibióticos associada á presença de β -lactamase é administrar, concomitantemente com o antibiótico, ácido clavulânico que se liga a estas enzimas inibindo-as [55]. Contudo, a eficácia desta estratégia depende da quantidade de β -lactamases produzidas pela bactéria [23].

Os carbapenêmicos estão entre os antibióticos mais eficazes contra estirpes produtoras de ESBLs. A resistência aos carbapenêmicos é conseguida devido a vários mecanismos, incluindo diminuição da permeabilidade, aumento da expressão de bombas de efluxo e secreção de enzimas capazes de hidrolisar o carbapenem, chamadas de carbapenemases [11]. As estirpes capazes de produzir carbapenemases, são um grave problema de saúde pública

uma vez que estas estirpes são normalmente resistentes a praticamente todos os antibióticos disponíveis [47].

A resistência á fosfomicina pode ser causada por vários mecanismos diferentes como a diminuição da absorção deste fármaco, através de mutações nas permeases que são essenciais para a sua absorção pelas bactérias. A produção de enzimas capazes de alterar e inativar a fosfomicina, como a fosfomicina glutationa-S-transferase, é outro importante mecanismo de resistência a este fármaco [23].

No caso dos aminoglicosídeos, existem vários mecanismos associados á resistência a esta família de antibióticos nomeadamente, diminuição da concentração intracelular do antibiótico por alteração da permeabilidade da membrana externa, diminuição do transporte através da membrana interna ou efluxo do fármaco; através da modificação enzimática do fármaco, principalmente por N-acetilação (acetiltransferases aminoglicosídicas), O-nucleotidilação (nucleotidiltransferase) ou O-fosforilação (fosfotransferases) ou através da modificação do alvo destes fármacos, por mutação nas proteínas ribossómicas ou no rRNA 16S. A produção de metiltransferases de RNA ribossomal 16S (16S RMTases), que medeiam modificações pós-transcrição do rRNA 16S é um dos principais mecanismos de resistência a esta família de antibióticos [31, 56].

IX. Prevenção

Medidas não farmacológicas

Como previamente referido o uso de espermicidas é um fator de risco para o desenvolvimento de ITU [34]. Portanto a escolha de outro método contraceptivo pode ter um efeito protetor para ITU [32, 57].

Outras medidas não farmacológicas frequentemente aconselhadas incluem urinar após a relação sexual, evitar banhos de espuma, evitar o contacto da zona pélvica com irritantes, usar roupas íntimas de algodão, aumentar o consumo de água e manter uma correta higiene da zona íntima [32].

O consumo de arando ou produtos derivados do arando também é frequentemente aconselhado para prevenir ITU. O arando apresenta na sua composição frutose, que inibe a adesão da ECUP mediada pela fímbria do tipo I e proantocianidina, que previnem a adesão mediada pela P fímbria [38]. Por isso mesmo o consumo de produtos de arando, quer sob a

forma de sumo ou de suplementos alimentares é proposto como profilaxia para as ITU. Contudo a evidência científica sobre os benefícios desta abordagem é contraditória [34, 47].

Medidas farmacológicas

Uma das medidas farmacológicas mais frequentemente recomendada sobretudo a mulheres com ITU recorrentes é a toma diária ou três vezes por semana de uma dose baixa de antibióticos. Sendo que esta medida pode reduzir o risco de ITU até 85% [58]. Contudo, é importante salientar que esta estratégia não é isenta de efeitos secundários, sendo os mais comuns, candidíase oral e/ou vaginal e distúrbios gastrointestinais [58]. A duração média desta profilaxia é de seis meses, sendo que em alguns casos após a paragem da terapêutica, a frequência das ITU retoma a valores semelhantes aos pré-terapêutica, nestes casos pode ser aconselhado aumentar a duração da medida profilática [32]. Neste caso o antibiótico de primeira linha é a nitrofurantoína, o de segunda linha é o sulfametoxazol com trimetoprim e o de terceira linha é a cefalexina [32]. A nitrofurantoína, é um medicamento com absorção sistêmica mínima, mas que demonstrou ter uma eficácia semelhante à do sulfametoxazol com trimetoprim na profilaxia de ITU, com a vantagem de apresentar um risco de resistência subsequente significativamente menor em comparação com o uso do sulfametoxazol com trimetoprim. Portanto, nesta era de crescente resistência antimicrobiana, a nitrofurantoína é uma boa opção como antibiótico profilático [38].

Por outro lado, quando é possível relacionar as ITU com relações sexuais, ou seja, os sintomas surgem normalmente entre 24h a 48h após a relação sexual, a estratégia profilática pode passar pela toma de uma dose de antibiótico após cada relação sexual [32].

Um dos fatores de risco para o desenvolvimento de ITU, é a menopausa, com o aparecimento desta ocorre uma diminuição dos níveis de estrogénios. Esta diminuição leva a alterações no pH da vagina, assim como nos tecidos da vagina, da vulva e da uretra o que pode facilitar o desenvolvimento de ITU. Tendo isto em conta a terapêutica de substituição hormonal, por via vaginal, pode ter efeitos positivos na profilaxia de ITU em mulheres pós-menopausa [32, 35].

Como previamente referido, alterações na flora pode ter como consequência um aumento do risco de desenvolver ITU, uma vez que a flora tem um papel protetor contra infeções [34, 47]. Os probióticos exercem o seu papel protetor por diversos mecanismos diferentes, nomeadamente através da produção de compostos antimicrobianos, por competição com uropatógenos pelo ferro (essencial para várias funções bacterianas) e por

ocuparem o epitélio impedindo assim a adesão de bactérias uropatogênicas [38]. Por isso mesmo o uso de probióticos para prevenir ITU parece ser uma estratégia adequada, contudo os estudos efetuados para provar a eficácia desta abordagem revelaram resultados contraditórios [34, 38, 47].

Outro composto estudado como potencial agente útil na profilaxia das ITU é a D-manose. A D-manose é um açúcar simples (monossacarídeo) [19, 34], que funciona como inibidor competitivo [28] e provou ser capaz de inibir a invasão e a adesão da *E. coli* às células da bexiga [19, 34]. Este composto atua através da inibição da ligação da adesina FimH na fímbria do tipo I aos recetores manosilados presentes nas células uroepiteliais, formando um complexo FimH–oligomanose [38]. Apesar de serem necessários mais estudos para provar a eficácia deste açúcar na profilaxia das ITU os resultados obtidos até agora são bastante promissores [19, 34].

O hipurato de metenamina é utilizado há décadas como anti-séptico do trato urinário no tratamento da ITU [34]. A metenamina é hidrolisado em meio ácido (na urina) formando o formaldeído, que é bacteriostático. O hipurato ajuda a diminuir o pH urinário [32]. Ou seja o hipurato de metenamina é bacteriostático com a vantagem de não conduzir ao surgimento de resistência bacteriana [34].

Imunoestimulantes e Vacinas

A vacinação bem-sucedida contra a ECUP e outros uropatógenos pode ter um grande impacto sobretudo na vida das pessoas em risco de ITU complicadas ou que sofrem de ITU recorrentes [28]. Contudo nenhuma verdadeira vacina projetada para atingir bactérias especificamente patogênicas, está atualmente acessível [59].

O desenvolvimento de uma vacina eficaz para as ITU tem de ter em consideração dois fatores muito importantes. Nomeadamente, como várias estirpes de *E. coli* fazem parte da flora intestinal normal, a vacinação pode ter como consequência a alteração desta população bacteriana [28]. Segundo ainda não está completamente esclarecido que quantidade de anticorpos (IgG) conseguem atingir o lúmen da bexiga. Por isso, o aumento de anticorpos contra ECUP no sêrum pode ter um efeito mais marcante contra as pielonefrites, uma vez que estes anticorpos conseguem chegar mais facilmente ao rim [28].

Vários grupos de investigação têm trabalhado para identificar fatores específicos da ECUP para serem usados como antígenos vacinais. Os antígenos candidatos incluem as adesinas, sideróforos, entre outros [28]. Um candidato atrativo para o desenvolvimento de uma vacina deve ser um antígeno específico das estirpes patogênicas, que seja expresso á superfície da

bactéria e que seja fortemente expresso durante a infeção. Sendo que a vacina ideal deveria ser capaz de induzir uma resposta imunitária humoral e celular forte, sempre que uma estirpe ECUP atinge a mucosa do trato urinário [59].

Atualmente no mercado português está disponível para a prevenção de ITU um imunostimulante vendido com o nome comercial Uro-Vaxon. Este medicamento é administrado por via oral e é composto por proteínas membranares liofilizadas de 18 estirpes diferentes de ECUP [3, 59]. O regime de administração consiste na toma de uma cápsula por dia durante três meses, seguido de três meses de pausa e por fim mais três meses em que é recomendada a toma de dez cápsulas por mês [59]. Tomado por via oral, aumenta a imunidade celular e humoral, estimulando macrófagos, linfócitos e promove o aumento dos níveis endógenos de anticorpos IgA e IgG [32]. A segurança e a eficácia deste fármaco estão bem descritas [59], tendo como principais efeitos secundários dor de cabeça e eventos gastrointestinais [32]. Sendo que em 60% dos doentes que fazem este regime terapêutico não desenvolveram nenhuma ITU durante os 6 meses seguintes e no grupo que sofreram recorrências apresentam 35% menos episódios sintomáticos [59].

Outros imunoestimulantes têm sido desenvolvidos recentemente com resultados positivos entre eles, o Solco-Urovac administrado por via vaginal, e o Uromune administrado por via sublingual. Ambos são constituídos por lisados bacterianos de diferentes bactérias uropatogénicas e não apenas diferentes estirpes de ECUP [59]. Contudo ainda nenhum se encontra disponível no mercado português.

Solco-Urovac, esta vacina está disponível em alguns países da Europa, é uma mistura polimicrobiana de uropatógenos inteiros inativados pelo calor. A *E. coli* compreende seis das dez estirpes presentes neste imunoestimulante, sendo que possui ainda uma estirpe de *Proteus mirabilis*, uma estirpe de *Klebsiella pneumoniae*, uma estirpe de *Morganella morganii* e uma estirpe de *Enterococcus faecalis* [3, 11]. Esta vacina induz uma forte resposta na mucosa vaginal protegendo assim as mulheres de ITU recorrentes e reduzindo o número de ITU. A vacinação impediu a reinfeção em 50% das mulheres durante as 24 semanas e atrasou significativamente o intervalo de reinfeção em comparação com o grupo tratado com placebo [19]. Contudo os estudos em humanos, também revelaram uma série de efeitos adversos como, dor, febre, queimaduras, sangramento, prurido vaginal e náusea, o que limitou o uso da vacina na população em geral [11]. Para além disso, não foi possível demonstrar a sua eficácia contra estirpes heterólogas, nem a capacidade de induzir respostas imunes duradouras [19].

O Uromune é composto por lisados bacterianos de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, e *Enterococcus faecalis*. Após três meses de tratamento, 78% das mulheres, envolvidas

no estudo, não sofreram nenhuma recorrência por um período de 12 meses [60]. Num outro estudo, em que foi comparada a eficácia da administração deste imunostimulante durante três meses, com a eficácia da profilaxia de ITU com antibióticos durante seis meses, verificou-se que durante o tratamento 81% das mulheres no grupo do Uromune não sofreu nenhuma recorrência, enquanto que no grupo tratado com antibiótico apenas 3% das doentes não sofreram nenhuma recorrência [61]. Contudo mais estudos são necessários para comprovar estes resultados positivos e provar a segurança e eficácia deste fármaco.

Durante os últimos anos várias opções de vacinas para a ITU foram estudadas em modelos animais, contudo a grande maioria nunca chegou aos estudos em humanos. Uma das vacinas que chegou a ser testada num ensaio clínico de fase I foi a ExPEC4V, esta vacina visa quatro antígenos O do LPS e foi administrada como uma dose única por via intramuscular. Apesar de os resultados deste ensaio clínico serem promissores e terem demonstrado a segurança desta vacina, estes não foram suficientes para demonstrar a sua eficácia clínica [59].

Recentemente outra vacina experimental, que visa o antígeno FimH co-purificado com a sua proteína chaperona, FimC (vacina FimCH) [11], terminou os ensaios clínicos de fase I com resultados promissores, uma vez que reduziu em 79% os episódios de ITU recorrentes provocados por ECUP [26]. Contudo após entrar em ensaios clínicos de fase II foi abandonada por falta de eficácia [11].

X. Conclusão

As ITU são reconhecidas em todo o mundo como um grave problema de saúde pública, com uma elevada taxa de incidência e recorrência sobretudo na população feminina, sendo que a *E. coli* é o principal patogénico associada a este tipo de infeções.

A incidência e a gravidade das ITU estão associadas não só a fatores da bactéria, mas também a fatores do hospedeiro. Tendo sido descritos vários fatores de virulência que permitem à ECUP invadir, colonizar e persistir no trato urinário, mas também vários fatores de risco associados ao hospedeiro, como idade, sexo, comorbidades, alterações genéticas, entre outros.

A comunidade científica tem feito inúmeros esforços para esclarecer todos os fatores e mecanismos moleculares associados as ITU. Assim como diversos estudos epidemiológicos para perceber o quadro geral da prevalência desta doença, quais as estirpes mais frequentemente encontradas e sobretudo o panorama das resistências aos antibióticos. Sendo este último ponto de extrema importância, uma vez que a escolha da terapêutica antibacteriana é sobretudo empírica, o conhecimento da prevalência de resistências numa população é um ponto fundamental para a escolha de uma abordagem terapêutica eficaz.

Com o aumento das resistências bacterianas, o tratamento das ITU está a tornar-se cada vez mais complicado, o que destaca a importância de se desenvolver uma vacina eficaz e segura contra este tipo de infeções. E neste ponto um conhecimento profundo de fatores e mecanismos moleculares associados às ITU é essencial, pois permite fazer uma escolha racional de quais serão os melhores alvos para uma potencial vacina. Contudo, e apesar do elevado número de potenciais vacinas estudadas em modelos animais, a grande maioria não chegou ainda aos estudos em humanos.

Portanto e apesar do caminho já ter sido iniciado, no futuro o principal desafio é entender completamente os mecanismos moleculares pelos quais diferentes estirpes de ECUP colonizam o trato urinário, perceber as respostas do hospedeiro à infeção e depois explorar esse conhecimento no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e preventivas das ITU.

XI. Referências

1. XIE, Z., DONG, Z., ZHU, P., ZHANG, L., CHEN, X., DONG, C. - Antibiotic susceptibility and molecular characterization of *Escherichia coli* O157 isolates from urinary tract infections. *Urol Int*, 100(1) (2018) 25-30.
2. HERNANDEZ-VERGARA, J.A., MARTINEZ-SANTOS, V.I., RADILLA-VAZQUEZ, R.B., SILVA-SANCHEZ, J., VENCES-VELASQUEZ, A., CASTRO-ALARCON, N. - Characterization of *Escherichia coli* clinical isolates causing urinary tract infections in the community of Chilpancingo, Mexico. *Int Microbiol*, 19(4) (2016) 209-215.
3. MOBLEY, H.L. ALTERI, C.J. - Development of a vaccine against *Escherichia coli* urinary tract infections. *Pathogens*, 5(1) (2015) 5010001.
4. DAOUD, Z., SALEM SOKHN, E., MASRI, K., MATAR, G.M., DORON, S. - *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections of Lebanese patients between 2005 and 2012: Epidemiology and profiles of resistance. *Front Med (Lausanne)*, 2 (2015) 26.
5. KULKARNI, S.R., PEERAPUR, B.V., SAILESH, K.S. - Isolation and antibiotic susceptibility pattern of *Escherichia coli* from urinary tract infections in a tertiary care hospital of North Eastern Karnataka. *J Nat Sci Biol Med*, 8(2) (2017) 176-180.
6. WANG, C., LI, Q., LV, J., SUN, X., CAO, Y., YU, K., MIAO, C., ZHANG, Z.-S., YAO, Z., WANG, Q. - Alpha-hemolysin of uropathogenic *Escherichia coli* induces GM-CSF-mediated acute kidney injury. *Mucosal Immunology*, 13(1) (2020) 22-33.
7. TANDOGDU, Z. WAGENLEHNER, F.M. - Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*, 29(1) (2016) 73-79.
8. VEJBORG, R.M., HANCOCK, V., SCHEMBRI, M.A., KLEMM, P. - Comparative genomics of *Escherichia coli* strains causing urinary tract infections. *Appl Environ Microbiol*, 77(10) (2011) 3268-3278.
9. MARRS, C.F., ZHANG, L., FOXMAN, B. - *Escherichia coli* mediated urinary tract infections: Are there distinct uropathogenic *E. Coli* (UPEC) pathotypes? *FEMS Microbiol Lett*, 252(2) (2005) 183-190.
10. HASHEMIZADEH, Z., KALANTAR-NEYESTANAKI, D., MANSOURI, S. - Association between virulence profile, biofilm formation and phylogenetic groups of *Escherichia coli* causing urinary tract infection and the commensal gut microbiota: A comparative analysis. *Microb Pathog*, 110 (2017) 540-545.

11. ASADI KARAM, M.R., HABIBI, M., BOUZARI, S. - Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol Immunol*, 108 (2019) 56-67.
12. FLORES-MIRELES, A.L., WALKER, J.N., CAPARON, M., HULTGREN, S.J. - Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*, 13(5) (2015) 269-284.
13. SMELOV, V., NABER, K., BJERKLUND JOHANSEN, T.E. - Improved classification of urinary tract infection: Future considerations. *Eur Urol Suppl*, 15(4) (2016) 71-80.
14. MAKVANA, S. KRILOV, L.R. - *Escherichia coli* infections. *Pediatrics in Review*, 36(4) (2015) 167-171.
15. SCHREIBER, H.L.t., CONOVER, M.S., CHOU, W.-C., HIBBING, M.E., MANSON, A.L., DODSON, K.W., HANNAN, T.J., ROBERTS, P.L., STAPLETON, A.E., HOOTON, T.M., LIVNY, J., EARL, A.M., HULTGREN, S.J. - Bacterial virulence phenotypes of *Escherichia coli* and host susceptibility determine risk for urinary tract infections. *Sci Transl Med*, 9(382) (2017) eaaf1283.
16. MOBLEY, H.L. - Measuring *Escherichia coli* gene expression during human urinary tract infections. *Pathogens*, 5(1) (2016) 5010007.
17. MAO, B.H., CHANG, Y.F., SCARIA, J., CHANG, C.C., CHOU, L.W., TIEN, N., WU, J.J., TSENG, C.C., WANG, M.C., CHANG, C.C., HSU, Y.M., TENG, C.H. - Identification of *Escherichia coli* genes associated with urinary tract infections. *J Clin Microbiol*, 50(2) (2012) 449-456.
18. ULETT, G.C., TOTSIKA, M., SCHAAL, K., CAREY, A.J., SWEET, M.J., SCHEMBRI, M.A. - Uropathogenic *Escherichia coli* virulence and innate immune responses during urinary tract infection. *Curr Opin Microbiol*, 16(1) (2013) 100-107.
19. TOTSIKA, M., MORIEL, D.G., IDRIS, A., ROGERS, B.A., WURPEL, D.J., PHAN, M.D., PATERSON, D.L., SCHEMBRI, M.A. - Uropathogenic *Escherichia coli* mediated urinary tract infection. *Curr Drug Targets*, 13(11) (2012) 1386-1399.
20. KÖVES, B. WULLT, B. - The roles of the host and the pathogens in urinary tract infections. *Eur Urol Suppl*, 15(4) (2016) 88-94.
21. ROBINO, L., SCAVONE, P., ARAUJO, L., ALGORTA, G., ZUNINO, P., PIREZ, M.C., VIGNOLI, R. - Intracellular bacteria in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in children. *Clin Infect Dis*, 59(11) (2014) e158-164.

22. LIU, S., ZHANG, N., CHEN, Z. - Recurrent urinary tract infections caused by multidrug-resistant uropathogenic *Escherichia coli*: Implications for diagnosis and treatment. *Eur Urol*, 63(2) (2013) 410-411.
23. MOURA, A., NICOLAU, A., HOOTON, T., AZEREDO, J. - Antibiotherapy and pathogenesis of uncomplicated UTI: Difficult relationships. *J Appl Microbiol*, 106(6) (2009) 1779-1791.
24. LUTHJE, P. BRAUNER, A. - Virulence factors of uropathogenic *E. Coli* and their interaction with the host. *Adv Microb Physiol*, 65 (2014) 337-372.
25. WALSH, C. COLLYNS, T. - The pathophysiology of urinary tract infections. *Surgery (Oxford)*, 35(6) (2017) 293-298.
26. TAMADONFAR, K.O., OMATTAGE, N.S., SPAULDING, C.N., HULTGREN, S.J. - Reaching the end of the line: Urinary tract infections. *Microbiol Spectr*, 7(3) (2019) 83-99.
27. MIKE, L.A., SMITH, S.N., SUMNER, C.A., EATON, K.A., MOBLEY, H.L. - Siderophore vaccine conjugates protect against uropathogenic *Escherichia coli* urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(47) (2016) 13468-13473.
28. MCLELLAN, L.K. HUNSTAD, D.A. - Urinary tract infection: Pathogenesis and outlook. *Trends Mol Med*, 22(11) (2016) 946-957.
29. FISCHER, H., YAMAMOTO, M., AKIRA, S., BEUTLER, B.S, VANBORG, C. - Mechanism of pathogen-specific TLR4 activation in the mucosa: *Fimbriae*, recognition receptors and adaptor protein selection. *Eur J Immunol*, 36(2) (2006) 267-277.
30. FISCHER, H., LUTAY, N., RAGNARSDÓTTIR, B., YADAV, M., JÖNSSON, K., URBANO, A., AL HADAD, A., RÄMISCH, S., STORM, P., DOBRINDT, U., SALVADOR, E., KARPMAN, D., JODAL, U.S, VANBORG, C. - Pathogen specific, IRF3-dependent signaling and innate resistance to human kidney infection. *PLoS Pathogens*, 6(9) (2010) e1001109-e1001109.
31. CAO, X., ZHANG, Z., SHEN, H., NING, M., CHEN, J., WEI, H., ZHANG, K. - Genotypic characteristics of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates associated with urinary tract infections. *APMIS*, 122(11) (2014) 1088-1095.
32. OSAMWONYI, B. FOLEY, C. - Management of recurrent urinary tract infections in adults. *Surgery (Oxford)*, 35(6) (2017) 299-305.

33. EJRNAES, K., STEGGER, M., REISNER, A., FERRY, S., MONSEN, T., HOLM, S.E., LUNDGREN, B., FRIMODT-MOLLER, N. - Characteristics of *Escherichia coli* causing persistence or relapse of urinary tract infections: Phylogenetic groups, virulence factors and biofilm formation. *Virulence*, 2(6) (2011) 528-537.
34. SIHRA, N., GOODMAN, A., ZAKRI, R., SAHAI, A., MALDE, S. - Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol*, 15(12) (2018) 750-776.
35. GUGLIETTA, A. - Recurrent urinary tract infections in women: Risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. *Future Microbiol*, 12 (2017) p. 239-246.
36. KALINDERI, K., DELKOS, D., KALINDERIS, M., ATHANASIADIS, A., KALOGIANNIDIS, I. - Urinary tract infection during pregnancy: Current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol*, 38(4) (2018) 448-453.
37. YUN, K.W., LEE, M.K., KIM, W.LIM, I.S. - Uropathogenic *Escherichia coli* ST131 in urinary tract infections in children. *Korean J Pediatr*, 60(7) (2017) 221-226.
38. KHAN, A., JHAVERI, R., SEED, P.C., ARSHAD, M. - Update on associated risk factors, diagnosis, and management of recurrent urinary tract infections in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 8(2) (2019) 152-159.
39. BRYCE, A., HAY, A.D., LANE, I.F., THORNTON, H.V., WOOTTON, M., COSTELLOE, C. - Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 352 (2016) i939.
40. NICOLLE, L.E. - Urinary tract infections in the older adult. *Clin Geriatr Med*, 32(3) (2016) 523-538.
41. SCHAEFFER, A.J. NICOLLE, L.E. - Clinical practice. Urinary tract infections in older men. *N Engl J Med*, 374(6) (2016) 562-571.
42. YOSHIKAWA, T.T. NORMAN, D.C. - Geriatric infectious diseases: Current concepts on diagnosis and management. *J Am Geriatr Soc*, 65(3) (2017) 631-641.
43. JOHANSEN, T.E., BOTTO, H., CEK, M., GRABE, M., TENKE, P., WAGENLEHNER, F.M., NABER, K.G. - Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. *Int J Antimicrob Agents*, 38 (2011) 64-70.

44. FRITZENWANKER, M., IMIRZALIOGLU, C., CHAKRABORTY, T., WAGENLEHNER, F.M. - Modern diagnostic methods for urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 14(11) (2016) 1047-1063.
45. FÜNFSTÜCK, R. - Urinary tract infections: Detection, prevention, and management. *Infection*, 26(3) (1998) 183-183.
46. RUBIN, R.H., SHAPIRO, E.D., ANDRIOLE, V.T., DAVIS, R.J., STAMM, W.E. - Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clin Infect Dis*, 15(Sup 1) (1992) S216-S227.
47. VILA, J., SAEZ-LOPEZ, E., JOHNSON, J.R., ROMLING, U., DOBRINDT, U., CANTON, R., GISKE, C.G., NAAS, T., CARATTOLI, A., MARTINEZ-MEDINA, M., BOSCH, J., RETAMAR, P., RODRIGUEZ-BANO, J., BAQUERO, F., SOTO, S.M. - *Escherichia coli*: An old friend with new tidings. *FEMS Microbiol Rev*, 40(4) (2016) 437-463.
48. MURRAY, P., ROSENTHAL K., PFALLER M. - *Medical microbiology*. 8th edition Philadelphia: Elsevier, (2015). ISBN: 9780323359528
49. HOOTON, T.M. - Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*, 22 (Sup 2) (2003) 65-72.
50. GUPTA, K. HOOTON, T.M. - Duration of therapy for urinary tract infection: The long and the short of it. *Clin Infect Dis*, 39(5) (2004) 665-666.
51. LEE, T.H., HWANG, J.H., LEE, W.K., SHIN, M.K., WOO, H.R., CHUNG, K.M., LEE, C.S. - ArmA and RmtB were the predominant 16S RMTase genes responsible for aminoglycoside-resistant isolates in Korea. *J Korean Med Sci*, 33(42) (2018) e262.
52. KAHLMETER, G., AHMAN, J., MATUSCHEK, E. - Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing uncomplicated urinary tract infections: A European update for 2014 and comparison with 2000 and 2008. *Infect Dis Ther*, 4(4) (2015) 417-423.
53. KOT, B., Antibiotic resistance among uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol J Microbiol*, 68 (2019) 403-415.
54. HAWKEY, P.M. - Molecular epidemiology of clinically significant antibiotic resistance genes. *Br J Pharmacol*, 153 (Sup 1) (2008) S406-413.
55. MAZZARIOL, A., BAZAJ, A., CORNAGLIA, G. - Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: A review. *J Chemother*, 29 (Sup1) (2017) 2-9.

56. DOI, Y., WACHINO, J.-I., ARAKAWA, Y. - Aminoglycoside resistance: The emergence of acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. *Infect Dis Clin N AM*, 30(2) (2016) 523-537.
57. SCHOLE, D., HOOTON, T.M., ROBERTS, P.L., STAPLETON, A.E., GUPTA, K., STAMM, W.E. - Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*, 182(4) (2000) 1177-1182.
58. ALBERT, X., HUERTAS, I., PEREIRO, II, SANFELIX, J., GOSALBES, V., PERROTA, C. - Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*, (3) (2004) CD001209.
59. MAGISTRO, G. STIEF, C.G. - Vaccine development for urinary tract infections: Where do we stand? *Eur Urol Focus*, 5(1) (2019) 39-41.
60. YANG, B. FOLEY, S. - First experience in the uk of treating women with recurrent urinary tract infections with the bacterial vaccine Uromune. *BJU International*, 121(2) (2018) 289-292.
61. LORENZO-GÓMEZ, M.F., PADILLA-FERNÁNDEZ, B., GARCÍA-CENADOR, M.B., VIRSEDA-RODRÍGUEZ, Á.J., MARTÍN-GARCÍA, I., SÁNCHEZ-ESCUADERO, A., VICENTE-ARROYO, M.J., MIRÓN-CANELO, J.A. - Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol*, 5 (2015) 50.