

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA



**INFECÇÕES DO TRACTO URINÁRIO NO LITORAL ALENTEJANO – ETIOLOGIA E
SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS**

Sofia Isabel Capela Teixeira

Mestrado em Microbiologia Clínica (6ª Edição)

2010

**A impressão desta dissertação foi aprovada pela
Comissão Coordenadora do Conselho Científico da Faculdade
de Medicina de Lisboa em reunião de 13 de Abril de 2010.**

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA



**INFEÇÕES DO TRACTO URINÁRIO NO LITORAL ALENTEJANO – ETIOLOGIA E
SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS**

Sofia Isabel Capela Teixeira

Mestrado em Microbiologia Clínica (6ª Edição)

Dissertação orientada pela Doutora Maria Aida da Costa e Silva da

Conceição Duarte

Todas as afirmações efectuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.

“Knowing is not enough, we must apply.

Willing is not enough, we must do.”

Johann Wolfgang von Goethe

PREFÁCIO

Este trabalho de mestrado foi desenvolvido no intuito de obter e analisar dados relativamente à etiologia e susceptibilidade aos antimicrobianos dos agentes causais das infecções do tracto urinário numa área geográfica abrangida por um hospital recente.

Tentou-se contribuir para o conhecimento de forma a colmatar a escassez de informação acerca da epidemiologia, etiologia e padrões de susceptibilidade relativamente às infecções do tracto urinário da comunidade e associadas aos cuidados de saúde, daquela região, através da identificação dos agentes uropatogénicos e posterior estudo da susceptibilidade aos antimicrobianos.

Todo o desenvolvimento experimental teve lugar no Serviço de Patologia Clínica do Hospital do Litoral Alentejano.

RESUMO

A infecção do tracto urinário (ITU) é considerada a segunda infecção mais comum na comunidade e a mais frequente entre as infecções associadas aos cuidados de saúde. A terapêutica empírica é a abordagem escolhida na maioria das situações, e, portanto, é importante o conhecimento da etiologia e perfis de susceptibilidade, de forma a instituir-se uma política de antimicrobianos a utilizar para uma dada região geográfica.

O tratamento antimicrobiano inadequado destas infecções, devido à instituição de um protocolo terapêutico inadequado à população de uma dada região geográfica e/ou pela falta de dados relativamente a essa mesma região poderá levar ao aparecimento e disseminação de resistências, dificultando o seu tratamento e levando a um aumento significativo nas taxas de mortalidade, morbidade, custos de tratamento e período de internamento.

Com este trabalho pretendeu-se desenvolver um estudo que permitisse conhecer os agentes patogénicos implicados na etiologia das ITU numa área geográfica abrangida por uma unidade hospitalar recente (Hospital do Litoral Alentejano), procedendo a um levantamento e análise de dados etiológicos e de susceptibilidade aos antimicrobianos.

Das 594 amostras processadas, 232 foram consideradas positivas. Destas, 115 foram classificadas como ITU associadas aos cuidados de saúde (ITUACS) e 117 como ITU da comunidade (ITUC). Ambas as populações são caracterizadas por uma idade superior a 50 anos, tendo a população entre 0 e 19 anos constituído um grupo à parte. Para todos os grupos de amostras, o agente etiológico mais frequentemente isolado foi *E. coli*. No entanto, para as

ITUACS, outros agentes para além de *E. coli* foram mais frequentes e, para este grupo e para ITUC, predominaram no sexo masculino.

Os valores de taxas de resistência aos antimicrobianos mais utilizados no tratamento deste tipo de infecções (nomeadamente fluoroquinolonas, beta-lactâmicos e trimetoprim-sulfametoxazol), são preocupantes e contrariam os indicados por outros estudos, urgindo a sua correcção e vigilância.

Palavras-chave: etiologia, infecção do tracto urinário, susceptibilidade, resistência, terapêutica antimicrobiana

ABSTRACT

Considered the second most common infection in the community the urinary tract infection (UTI) is also the most frequent infection among those associated to health care. Empirical therapy is the approach chosen for the majority of the cases, thus it is important to know the aetiology and susceptibility profiles to implement an antimicrobial policy to a given geographical region.

An inadequate antimicrobial treatment of these infections can lead to the emergence and spread of resistances, impeding the treatment and leading to a significant raise of the death rate, morbidity, treatment costs and hospitalization period as a result of the employment of an inadequate therapeutic protocol to the inhabitants of a given geographical region and/or due to the lack of data as regards of that same region.

The scope of this work was to develop a study that would provide knowledge of the pathological agents involved in the UTI's aetiology in a geographical area covered by a recent hospital unit (Hospital do Litoral Alentejano) assessing the aetiological and susceptibility data regarding the antimicrobial profile that would allow the comparison of the obtained results concerning the protocols recommended in the antimicrobial therapy of UTI's.

232 of 594 samples processed were positive in which 115 were considered to be UTI's associated to health care procedures (UTIAHCP) and 117 were considered to be community acquired UTI's (CUTI). Both groups are characterised as being above 50 years old. The age group of 0-19 is set apart. For all the sample groups, *E. coli* was the most frequently isolated agent. However, for UTIAHCP, non-*E. coli* agents were more frequent and for this group and CUTI they predominate in the male gender.

Resistance rate numbers to the most used antimicrobials in the treatment of UTI's, namely fluoroquinolones, beta-lactams and, trimetoprim-sulfamethoxazole, are already concerning and oppose those indicated in other studies, requiring close watch and urgency in its correction.

Key words: aetiology, urinary tract infection, susceptibility, resistance, antimicrobial therapy.

ÍNDICE

	Página
Agradecimentos	i
Lista de Figuras.....	iii
Lista de Quadros.....	v
1.Introdução	1
1.1.Infecções do tracto urinário	1
1.1.1.Mecanismos de patogénese.....	1
1.1.2.Classificação	2
1.1.3.Epidemiologia.....	7
1.1.4.Etiologia	8
1.1.5.Terapêutica antimicrobiana.....	10
1.1.6.Situação em Portugal e enquadramento do estudo.....	17
1.1.7.Identificação e Estudo da Susceptibilidade aos	
Antimicrobianos das estirpes isoladas.....	19
2.Objectivos	21
3.Materiais e Métodos	22
3.1.Amostras	22
3.1.1.População de estudo	22
3.1.2.Colheita de amostras de urina	22

3.1.3.Processamento das amostras de urina.....	22
3.1.4.Classificação das amostras em ITUACS ou ITUC	23
3.2.Recolha de dados.....	23
3.3.Quantificação de colónias	25
3.4.Identificação das estirpes isoladas	25
3.5.Estudo da Susceptibilidade aos Antimicrobianos	29
4.Resultados	33
4.1.Culturas positivas	33
4.2.Dados demográficos da população de estudo	34
4.2.1.Infecções do Tracto Urinário Associadas aos Cuidados de Saúde	34
4.2.1.1.Distribuição por faixa etária	34
4.2.1.2.Distribuição por sexo.....	34
4.2.1.3.Distribuição por proveniência.....	35
4.2.1.4.Dados relativos à presença de factores de risco e antibioterapia.....	36
4.2.2.Infecções do Tracto Urinário da Comunidade.....	36
4.2.2.1.Distribuição por faixa etária	36
4.2.2.2.Distribuição por sexo.....	37
4.2.2.3.Distribuição por proveniência.....	38
4.2.2.4.Dados relativos à presença de factores de risco e antibioterapia.....	38
4.2.3.Infecções do Tracto Urinário da Comunidade – população pediátrica	39

4.2.3.1.Distribuição por faixa etária / Distribuição por sexo	39
4.2.3.2.Distribuição por proveniência.....	40
4.2.3.3.Dados relativos à presença de factores de risco e antibioterapia.....	41
4.3.Identificação das estirpes isoladas	41
4.3.1.Distribuição das estirpes isoladas	43
4.4.Estudo da Susceptibilidade aos Antimicrobianos	45
4.4.1.Resistências determinadas por agente etiológico	45
4.4.1.1.Resistências determinadas por agente etiológico – ITUACS.....	46
4.4.1.2.Resistências determinadas por agente etiológico – ITUC.....	48
4.4.1.3.Resistências determinadas por agente etiológico – ITUC população pediátrica	50
4.4.2.Comparação das percentagens de resistência aos antimicrobianos mais utilizados, nos diferentes grupos de amostras, por agente etiológico	51
5.Discussão	55
6.Conclusões	71
7.Perspectivas futuras	74
8.Referências Bibliográficas.....	76

AGRADECIMENTOS

À Doutora Maria Aida da Costa e Silva da Conceição Duarte por me ter dado a orientação neste projecto, pela sua disponibilidade, sugestões e ensinamentos, que foram essenciais para a realização deste trabalho, assim como nas revisões finais do mesmo.

Aos Professores Doutores José Melo Cristino, Thomas Häscheid, João Pedro Simas e Mário Ramirez pela oportunidade de frequentar este Curso de Mestrado.

Aos colegas no Hospital do Litoral Alentejano que, directa ou indirectamente, contribuíram para a realização deste estudo, pelo companheirismo e apoio, à Enfermeira Susana Sanches pelo encorajamento, simpatia, apoio incondicional e boa disposição e um agradecimento em especial à Dra Nélia Alegria Martins que, embora mais tarde, surgiu com um novo ânimo e alento à realização deste estudo.

Aos colegas do Curso de Mestrado, pela aprendizagem, companheirismo e pela boa disposição sempre manifestada.

Aos amigos, Daniela Santos, Cristina Coelho e Joana Baltazar pela amizade, encorajamento e paciência demonstrados.

Ao David Matos, um agradecimento muito especial, não só pelo apoio e alento absolutos mas também pela amizade, compreensão, afeição constantes e companheirismo incondicional.

Aos meus pais pelo estímulo e orgulho sempre demonstrados e à minha irmã pelo apoio e, principalmente, pela guarida no período de aulas.

A todos aqueles que, de uma forma ou de outra, me acompanharam e incentivaram na elaboração deste trabalho, os meus mais sinceros agradecimentos.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 – Formação de biofilme no cateter em UTI associadas ao uso deste factor de risco.....	10
Figura 2 – Localização do Hospital do Litoral Alentejano	19
Figura 3 – Distribuição dos casos ITUACS por faixa etária.....	34
Figura 4 – Distribuição dos casos de ITUACS por sexo e faixa etária	35
Figura 5 – Distribuição dos casos ITUACS por proveniência	35
Figura 6 – Distribuição dos casos ITUC por faixa etária.....	37
Figura 7 – Distribuição dos casos de ITUC por sexo e faixa etária	37
Figura 8 – Distribuição dos casos ITUC por proveniência.....	38
Figura 9 – Distribuição dos casos ITUC-PP por sexo e faixa etária	40
Figura 10 – Distribuição dos casos ITUC-PP por proveniência.....	40
Figura 11 – Distribuição das estirpes isoladas por sexo – ITUACS.....	43
Figura 12 – Distribuição das estirpes isoladas por sexo – ITUC	44
Figura 13 – Distribuição das estirpes isoladas por sexo – ITUC-PP	44
Figura 14 – Distribuição das estirpes isoladas de acordo com o grupo de amostras.....	45
Figura 15 – Percentagens de resistência de <i>E. coli</i>	52
Figura 16 – Percentagens de resistência de <i>P. mirabilis</i>	52
Figura 17 – Percentagens de resistência de <i>K. pneumoniae</i>	53

Figura 18 – Percentagens de resistência de *P. aeruginosa* 54

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro I – Classificação de ITU de acordo com a apresentação clínica	5
Quadro II – Critérios de diagnóstico de ITU.....	6
Quadro III – Recomendações para a terapia antimicrobiana em Urologia	14
Quadro IV – Tratamento da ITU febril em crianças	16
Quadro V – Folha de registo de dados.....	24
Quadro VI – Quantificação de colónias	25
Quadro VII – Composição das cartas de identificação utilizadas, Sistema Vitek2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)	26
Quadro VIII – Composição das cartas de antibiograma utilizadas, Sistema Vitek2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)	30
Quadro IX – Distribuição das amostras processadas.....	33
Quadro X – Classificação das amostras positivas.....	33
Quadro XI – Estirpes isoladas nos diferentes grupos de amostras	42
Quadro XII – Número de isolados resistentes a diferentes antimicrobianos para cada agente etiológico (ITUACS).....	46
Quadro XIII – Número de isolados resistentes a diferentes antimicrobianos para cada agente etiológico (ITUC).....	48
Quadro XIV – Número de isolados resistentes a diferentes antimicrobianos para cada agente etiológico (ITUC-PP).....	50

LISTA DE ABREVIATURAS

AM – Ampicilina

AMC – Amoxicilina/Ácido Clavulânico

CAZ – Ceftazidime

CEC – Cefaclor

CIP – Ciprofloxacina

CTX – Cefotaxime

CXM – Cefuroxime

C1G – Cefalosporinas de 1ª geração

C2G – Cefalosporinas de 2ª geração

C3G – Cefalosporinas de 3ª geração

C4G – Cefalosporinas de 4ª geração

ESBL – Extended Spectrum Beta-Lactamase (Beta Lactamase de Espectro Alargado)

ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

F – Nitrofurantoína

GM – Gentamicina

HLA – Hospital do Litoral Alentejano

IBL – inibidor das beta-lactamases

IDSA – Infectious Diseases Society of America

IMI – Imipenem

IRC – Insuficiência Renal Crónica

ITU – Infecção do Tracto Urinário

ITUACS – Infecção do Tracto Urinário Associada aos Cuidados de Saúde

ITUC – Infecção do Tracto Urinário da Comunidade

ITUC-PP – Infecção do Tracto Urinário da Comunidade – População Pediátrica

Letra β – Beta

LEV – Levofloxacina

MEM – Meropenem

MRSA – Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* Resistente à Meticilina)

MSSA – Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* Sensível à Meticilina)

NN – Tobramicina

NOR – Norfloxacina

PIP/TAZ – Piperacilina/Tazobactam

RVU – Refluxo Vesicouretral

Símbolo % – Percentagem

TMP-SMX – Trimetoprim/Sulfametoxazol

TU – Tracto Urinário

UFC – Unidades Formadoras de Colónias

km – quilómetros

1. INTRODUÇÃO

1.1. Infecções do tracto urinário

A infecção do tracto urinário (ITU) traduz a presença e multiplicação de microrganismos no aparelho urinário, para além da extremidade distal da uretra, e está entre as doenças infecciosas mais frequentemente diagnosticadas, quer num contexto de comunidade, quer associadas aos cuidados de saúde.^{14,18, 19, 27, 28, 44, 48, 60, 63}

Constituem um grave problema de saúde pública e, apesar de não estarem disponíveis dados exactos para a Europa, sabe-se que são responsáveis por um número elevado de internamentos anualmente, e, por outro lado, pelo aumento do tempo de internamento em doentes previamente admitidos, tendo como consequências o aumento das taxas de mortalidade e morbilidade, aumento dos custos de tratamento e da duração do internamento.^{2, 12, 37, 40, 44, 49, 54, 63}

1.1.1. *Mecanismos de patogénese*

A invasão do aparelho urinário faz-se, na maioria das vezes, através da via ascendente, a partir da uretra, pelas bactérias da flora fecal que colonizam a zona urogenital.^{15, 28, 60, 67}

A partir das zonas colonizadas da região periuretral e do vestíbulo da vulva, as enterobactérias ascendem em pequeno número até à bexiga onde, em circunstâncias normais, são eliminadas pelo próprio organismo,

principalmente através do fluxo e propriedades antibacterianas da urina e, em menor escala, pela presença de Imunoglobulina A e leucócitos presentes na superfície vesical.^{27, 60, 67}

Se, por algum motivo, estas bactérias não forem eliminadas, e tendo em conta a dinâmica entre os factores de virulência da bactéria, o tamanho do inóculo, os mecanismos de defesa do hospedeiro e a presença ou não de alterações estruturais ou funcionais no tracto urinário, estabelece-se uma colonização – adesão ao endotélio, multiplicação e eliminação através da urina – ou uma infecção – implica lesão do epitélio.^{27, 60, 67}

A importância dos factores de virulência expressos pelos agentes uropatogénicos varia consoante o tipo de ITU: em infecções complicadas têm mais importância os factores ou morbilidades associadas ao hospedeiro, pois, caso existam, tornam mais fácil ao agente a infecção; já em ITU não complicadas em que o hospedeiro seja saudável, o agente terá de expressar mais factores de virulência para conseguir estabelecer uma infecção.^{29, 50, 67}

Outras vias de infecção, menos frequentes, são a hematogénea (a bactéria responsável por uma infecção primária prévia noutra local do organismo contamina o sangue e infecta secundariamente o aparelho urinário) e a linfática (embora seja duvidosa, reconhece-se que poderá ter algum papel nas infecções crónicas).^{17, 19, 28, 29, 60}

1.1.2. Classificação

As ITU podem ser classificadas tendo em conta a sua localização anatómica, como altas – pielonefrite – afectando a pélvis e o parênquima renal,

ou baixas – cistite / uretrite – em que a presença de bactérias se limita à bexiga.^{17, 44}

Podem, também, ser designadas como complicadas, quando associadas a factores que aumentam o risco de a adquirir ou de falhar o tratamento, como anomalias estruturais ou funcionais do tracto urinário, sexo masculino, idade avançada, gravidez, cateterização, diabetes, imunossupressão, entre outros factores, ou não complicadas, quando ocorrem em indivíduos saudáveis, sem anomalias estruturais ou funcionais do tracto urinário.^{29, 44, 50, 60}

Salvo a existência de anomalias estruturais ou funcionais do tracto urinário, o estabelecimento de infecção é restrito a microrganismos com capacidade de ultrapassar os mecanismos de defesa do hospedeiro, através da expressão de factores de virulência.^{63, 67}

Nas ITU complicadas estas anomalias estruturais ou funcionais do tracto urinário compreendem características do próprio hospedeiro ou mecanismos externos:^{31, 50}

- Obstrução (tumores, hipertrofia da próstata, anomalias congénitas, litíase renal)
- Manipulação (cateter uretral, tubo de nefrostomia, procedimentos urológicos)
- Diminuição do fluxo (bexiga neurogénica, refluxo vesicouretral, cistocelo)
- Anomalias metabólicas (nefrocalcinose)
- Imunodepressão (transplante renal)

A ITU não complicada ocorre em indivíduos sem quaisquer anomalias estruturais ou funcionais do tracto urinário, normalmente envolvendo o tracto urinário baixo. No entanto, uma pielonefrite pode ser considerada como não complicada, apesar do envolvimento do tracto urinário alto, se ocorrer num indivíduo saudável.⁴⁴

Tendo em conta os sintomas clínicos, as ITU podem ser classificadas, de acordo com as orientações da Infectious Diseases Society of America (IDSA) e da European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID):

Quadro I – Classificação de ITU de acordo com a apresentação clínica (adaptado de Grabe *et al.*²⁸ e Rolo *et al.*⁶⁰)

Categoria	Definição	Apresentação clínica
1	ITU não complicada na mulher; Cistite não complicada na mulher	Disúria, urgência, frequência, dor de localização suprapúbica, sem sintomas urinários nas 4 semanas antecedentes ao episódio
2	Pielonefrite não complicada	Febre, arrepios, dor lombar; outros diagnósticos excluídos; sem anomalias urológicas, documentado por imagiologia
3	ITU complicada	Qualquer combinação de sintomas descritos nas categorias acima; 1 ou mais factores associados a ITU complicada: Presença de cateter urinário; Obstrução urinária; Bexiga neurogénica; RVU; Anomalia anatómica do TU; Manipulação urológica; IRC; Imunodepressão; Litíase; Agentes uropatogénicos multirresistentes
4	Bacteriúria assintomática	Sem sintomas urinários
5	ITU recorrente	Pelos menos 3 episódios num ano de ITU não complicada comprovados por cultura; válido apenas para mulheres

Apesar de em meados dos anos 60, o Dr. Edward H. Kass ter desenvolvido o conceito de “bacteriúria significativa” ($\geq 10^5$ UFC – unidades formadoras de colónias) num contexto de pielonefrite em grávidas, introduzindo

pela primeira vez a noção de microbiologia quantitativa no diagnóstico de doenças infecciosas, chegou-se à conclusão que, tendo em conta a patogénese da ITU, não podem considerar-se números fixos determinantes de infecção, já que o mecanismo de infecção não ocorre da mesma forma para todos os casos, devendo ter-se em conta características quer do hospedeiro, quer do agente causal.^{1, 28}

Assim, considera-se significativo:

Quadro II – Critérios de diagnóstico de ITU (adaptado de Grabe *et al.*²⁸ e Rolo *et al.*⁶⁰)

Caso	Nº de UFC/ml
Cistite não complicada na mulher ITU não complicada na mulher	$\geq 10^3$
Pielonefrite não complicada	$\geq 10^4$
ITU complicada	$\geq 10^4$ em homens ou em mulher com algália [#] $\geq 10^5$ na mulher
Bacteriúria assintomática (duas colheitas consecutivas pela técnica do jacto médio, com mais de 24 horas de intervalo)	$\geq 10^5$
ITU recorrente	$< 10^3$

Neste quadro de critérios os números de UFC/ml estão definidos (salvo indicação [#]) para amostras colhidas pela técnica do jacto médio. Em amostras colhidas por punção supra-púbica, qualquer número de UFC é relevante.²⁸

1.1.3. *Epidemiologia*

O facto do mecanismo de infecção mais frequente na ITU ser a via ascendente traduz-se na maior prevalência de ITU na mulher em relação ao homem pois é menor a distância da uretra ao ânus e uretra é mais curta. Outros factores incluem o facto do ambiente envolvente à uretra ser mais seco no homem e a própria actividade antibacteriana do fluido prostático.^{28, 29}

Assim, as ITU não complicadas surgem caracteristicamente em mulheres jovens não grávidas e sexualmente activas e os factores de risco a ter em conta são:^{32, 44, 51}

- Existência de episódios prévios
- Relações sexuais frequentes
- Uso de espermicidas, diafragma ou preservativo
- Atraso na micção após a relação sexual
- Nestes casos, cistite e pielonefrite são consideradas como ITU não complicadas.^{28, 32}

Pelo contrário, consideram-se ITU complicadas quando ocorrem em:^{32, 44}

- Homens
- Idosos
- Mulheres grávidas
- Pacientes com algália permanente
- Pacientes com anomalia estrutural ou funcional, e outros factores de risco são consideradas complicadas.

Nestes casos, tendo em conta o já referido conceito de virulência ou patogenicidade bacteriana (está implícito que nem todos os microrganismos têm capacidade de produzir infecção num hospedeiro saudável), quanto mais comprometidos os mecanismos de defesa do hospedeiro, menores os requisitos de virulência para que qualquer bactéria se torne capaz de induzir infecção, o que faz com que estes doentes (imunodeprimidos, sob terapêutica antibiótica, sujeitos a manipulações do tracto urinário ou com anomalias estruturais ou funcionais, com défice neurológico que interfira com o fluxo normal de urina, obstrução por tumores) tenham uma probabilidade crescente de adquirir ITU e/ou de falhar o tratamento.^{28, 31, 44, 50, 67}

1.1.4. Etiologia

O agente mais frequentemente responsável pelas ITU, complicadas ou não, é a *Escherichia coli*, uma bactéria de genoma altamente dinâmico cujo habitat natural é o tracto gastrointestinal de animais de sangue quente e, muito embora a maioria das estirpes coexista de forma simbiótica com o hospedeiro, existem outras que, por expressarem factores de virulência, têm a capacidade de corromper a normal fisiologia do hospedeiro e provocar doença.^{23, 31, 60, 67}

- Adesinas – permitem a adesão da bactéria ao urotélio
- Capacidade de infecção ao nível intracelular
- Formação de biofilmes (constituindo um “reservatório” de infecção, que pode levar à recorrência);
- Toxinas – como hemolisinas, factor citotóxico necrotizante.

Os factores de virulência provêm de diversas origens, desde plasmídeos, bacteriófagos e genomas de outras bactérias.^{23, 67}

Além de *E. coli*, outros agentes uropatogénicos como *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii* e *Morganella morganii*, estão mais frequentemente associados a ITU complicadas, e possuem outros factores de virulência que lhes permitem colonizar o tracto urinário: a enzima urease hidrolisa a ureia em dióxido de carbono e amónia, o que eleva o pH urinário favorecendo a formação de cálculos nos rins e bexiga, que constituem um foco para a infecção recorrente, sendo agentes comuns de ITU relacionadas com algália.^{2,}

31, 50, 68

A presença de algália também facilita o desenvolvimento de biofilme (acumulação de microrganismos e respectivos produtos celulares formando uma comunidade estruturada numa superfície sólida) entre o cateter e a mucosa uretral, constituindo um ambiente propício para as bactérias invadirem e proliferarem, já que estão protegidas dos mecanismos de defesa do hospedeiro, da acção dos antimicrobianos e da própria acção mecânica do fluxo de urina.⁶⁹ A capacidade de formação de biofilmes constitui outro factor de virulência bem caracterizado, sendo conhecido nas ITU causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.^{2, 31, 68}

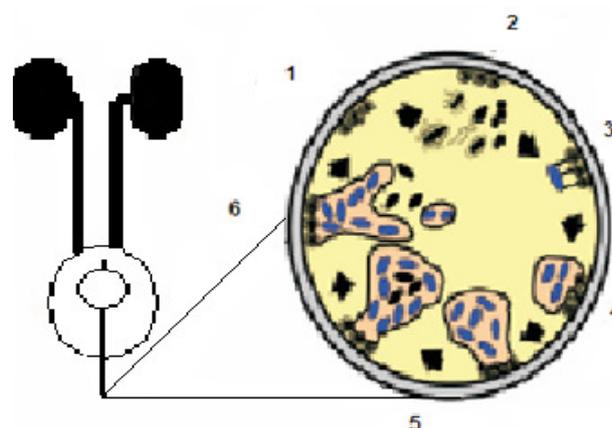


Figura 1 – Formação de biofilme no cateter em UTI associadas ao uso deste factor de risco: após revestimento do cateter com proteínas do hospedeiro (1), os organismos introduzidos aquando da inserção do cateter (2) ligam-se e formam uma monocamada (3) que adere à parede do cateter e prolifera (4). O biofilme desenvolve-se até à maturação (5) e alguns microrganismos podem libertar-se (6) e recomeçar o ciclo. (adaptado de Jacobsen *et al.*³¹ e Tenke *et al.*⁶⁹)

1.1.5. *Terapêutica antimicrobiana*

Na terapêutica antimicrobiana da ITU devem ter-se em conta diferentes factores, como o tipo de ITU e o conhecimento prévio do agente etiológico que provavelmente estará na origem da infecção.^{4, 60} Igualmente importante é o conhecimento do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos desse mesmo agente etiológico, de forma a poder iniciar a terapêutica o mais rapidamente possível. No entanto, para um agente etiológico, o seu perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos varia consoante os países, não existindo recomendações gerais que possam ser aplicadas a toda a Europa já que, por exemplo, no que respeita à susceptibilidade aos antimicrobianos de agentes uropatogénicos de cistites não complicadas na Europa, verificou-se uma menor taxa geral de

resistência em países nórdicos e uma maior taxa em Portugal e Espanha.^{28, 33,}

51

Outro factor que tem sido amplamente discutido, no que concerne à terapêutica, é o tempo de duração, devendo ter-se em conta que regimes de curta duração são mais fáceis de seguir, o seu custo é menos elevado e as reacções adversas surgem menos frequentemente, não esquecendo, no entanto, de ponderar as despesas relacionadas com eventuais recorrências ou falhas do tratamento.²⁸

O Grupo de Trabalho da ITU da Associação Europeia de Urologia analisou diversos estudos que incluem diferentes e diversos antimicrobianos, esquemas de tratamento e duração, dos quais retiraram algumas considerações:²⁸

- Duração do tratamento – salvo algumas excepções, a terapia antimicrobiana em dose única da ITU não complicada é menos eficaz que tratamentos mais longos com trimetoprim-sulfametoxazol, trimetoprim, norfloxacin, ciprofloxacina, fleroxacin e β -lactâmicos. No entanto, todos estes, à excepção dos β -lactâmicos, num regime de 3 dias, são tão eficazes como regimes de duração mais longa, estes últimos com uma maior taxa de reacções adversas

- Trimetoprim (TMP), Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) – dos antimicrobianos mais estudados, um regime de 3 dias de TMP-SMX é considerado o tratamento padrão da ITU não complicada, podendo TMP ser preferido ao ter em conta os efeitos adversos provocados pelas sulfamidas. São antimicrobianos de primeira linha em terapia empírica, mas apenas para regiões onde a resistência é inferior a 10-20%

- Fluoroquinolonas – em regimes de tratamento de 3 dias a ciprofloxacina, fleroxacina, norfloxacina e ofloxacina são equivalentes ao TMP-SMX. São, no entanto, mais dispendiosas e não são recomendadas como tratamento empírico de primeira linha, excepto para regiões onde as taxas de resistência de agentes uropatogénicos ao TMP sejam superior a 10-20%. Deve ter-se em conta a crescente taxa de resistência a este grupo de antimicrobianos, e a questão de manter esta opção em aberto para o tratamento de infecções mais graves, ao invés da sua utilização em ITU não complicadas

- Antibióticos β -lactâmicos – no geral são menos eficazes que os antimicrobianos acima mencionados, existindo bons resultados com tratamentos de 7 dias com pivmecilinam. As cefalosporinas orais de 1^a e 2^a geração não são

recomendadas como antimicrobianos de primeira linha em regimes de tratamento de 3 dias para ITU não complicada

- Fosfomicina – um regime terapêutico de dose única com fosfomicina-trometanol é tão eficaz como um regime de 5 dias com TMP e as taxas de resistência mantêm-se bastante baixas^{21, 52}
- Nitrofurantoína – para ITU não complicada é recomendado um regime de 5 a 7 dias com taxas de resistência que se mantêm baixas na Europa, à excepção de algumas regiões. Não esquecer, no entanto, que não é activa face a *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*, os agentes uropatogénicos isolados mais frequentemente a seguir a *E. coli*

Estas considerações foram sumariadas num quadro de recomendações:

Quadro III – Recomendações para a terapia antimicrobiana em Urologia (adaptado de Grabe *et al.*²⁸)

Situação Clínica/ Diagnóstico	Agentes patogénicos mais frequentes	Terapia antimicrobiana empírica	Duração do tratamento (dias)
Cistite não complicada	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> spp <i>Proteus</i> spp <i>Staphylococcus</i> spp	TMP-SMX	3
		Fluoroquinolona	(1-)3
		Fosfomicina trometamol	1
		Pivmecilinam	(3-)7
		Nitrofurantoína	(5-)7
Pielonefrite não complicada	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i> spp <i>Klebsiella</i> spp Outras Enterobacteriaceas <i>Staphylococcus</i> spp	Fluoroquinolona	7-10
		Cefalosporina 3G	
		Alternativas (para Gram positivos):	
		Aminopenicilina/IBL	
		Aminoglicósido	
ITU complicada ITU – ACS Pielonefrite complicada	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> spp <i>Pseudomonas</i> spp <i>Staphylococcus</i> spp <i>Klebsiella</i> spp <i>Proteus</i> spp <i>Enterobacter</i> spp Outras Enterobacteriaceas (<i>Candida</i> spp)	Fluoroquinolona	3-5 dias após desaparecimento da febre ou controlo/ eliminação do factor que possa estar na origem da complicação
		Aminopenicilina/IBL	
		Cefalosporina 2G	
		Cefalosporina 3G	
		Aminoglicósido	
		Em caso de falência da terapêutica inicial ou casos severos, activos contra <i>Pseudomonas</i> spp:	
		Fluoroquinolona (se não foi usada inicialmente)	
		Acilaminopenicilina/IBL	

		Cefalosporina 3G	
		Carbapenemo	
		± Aminoglicósido	
		Em caso de <i>Candida</i> spp:	
		Fluconazol	
		Anfotericina B	

Legenda: TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazol; Cefalosporinas 2G, 3G: Cefalosporinas de 2^a (Cefuroxime-Axetil) e 3^a Gerações (Cefotaxime e Ceftazidime), respectivamente; IBL: inibidor das beta-lactamases

Quadro IV – Tratamento da ITU febril em crianças (adaptado de Grabe *et al.*²⁸ e Mori *et al.*⁴⁶)

Situação Clínica	Tratamento inicial	Prosseguimento do tratamento
ITU Severa Febre ≥39°C Vômitos persistentes Desidratação grave Fraca adesão ao tratamento	Terapêutica parentérica até apiréxia <ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporina (3ª geração) • Amoxicilina/Ácido Clavulânico (se presença de cocos Gram positivos) Hidratação adequada	Terapêutica oral até completar 10-14 dias de tratamento: <ul style="list-style-type: none"> • Trimetoprim • Trimetoprim/Sulfametoxazol • Cefalosporina (oral) • Amoxicilina/Ácido Clavulânico
ITU simples Piréxia moderada Bom aporte de fluidos Desidratação ligeira Boa adesão à terapêutica	Terapêutica oral <ul style="list-style-type: none"> • Trimetoprim • Cefalosporina (oral) • Amoxicilina/Ácido Clavulânico Terapêutica parentérica (dose única) – em caso de fraca adesão à terapêutica <ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporinas 3ª geração • Gentamicina 	Terapêutica oral até completar 5-7 dias de tratamento: <ul style="list-style-type: none"> • Trimetoprim • Trimetoprim/Sulfametoxazol • Cefalosporina (oral) • Amoxicilina/Ácido Clavulânico
Terapêutica antimicrobiana profiláctica (oral e diária)		
<ul style="list-style-type: none"> • Nitrofurantoína • Cefalexina • Trimetoprim 		

1.1.6. Situação em Portugal e enquadramento do estudo

Tal como já foi dito anteriormente, as ITU constituem um grave problema de saúde pública em todo o mundo. O conhecimento prévio dos agentes uropatogénicos mais frequentes, bem como o seu perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos permite tratar empiricamente de forma mais rápida e acertadamente a ITU, bem como fomentar o uso adequado e racional de antibióticos. A terapêutica empírica é a abordagem escolhida na maioria das situações, sendo importante o conhecimento da etiologia, epidemiologia e perfis de susceptibilidade, de forma a instituir-se uma política de antimicrobianos a utilizar, permitindo, também, analisar a evolução dos perfis de susceptibilidade ao longo do tempo, para uma dada região geográfica, e, tendo isso em conta, alterar a terapêutica empírica instituída, de forma a minimizar o aparecimento de resistências.^{17, 48, 54, 63}

Apesar da importância do conhecimento destas taxas regionais de resistência aos antimicrobianos, não estão disponíveis dados exactos para a Europa, nem para Portugal, havendo a necessidade de, por vezes, extrapolar dados de outros países, que podem não condizer com a realidade do nosso país.^{17, 19, 40, 45, 63} O tratamento antimicrobiano inadequado deste tipo comum de infecção, quer pela instituição de um protocolo terapêutico inadequado à população de uma dada região geográfica e/ou pela falta de dados relativamente a essa mesma região poderá levar ao aparecimento e disseminação de resistências, dificultando o tratamento das ITU e levando a um aumento significativo nas taxas de mortalidade, morbidade, custos de tratamento e período de internamento.^{2, 32, 39}

O Hospital do Litoral Alentejano (HLA) é uma unidade hospitalar recente que iniciou as suas funções em Junho de 2004 e está localizado no distrito de Setúbal, a cerca de 6 km de Santiago do Cacém. A população da área de atracção é estimada em 100.000 habitantes dos Concelhos de Santiago do Cacém, Sines, Grândola, Alcácer do Sal e Odemira.³⁰

O HLA é constituído por 5 pisos, que comportam:³⁰

Piso 0 - Serviço de Urgência, Serviço de Farmácia, Casa Mortuária, Serviços Hoteleiros, Armazéns do Aprovisionamento, Serviço de Instalações e Equipamentos

Piso 1 – Consulta Externa, Hospital de Dia, Serviço de Patologia Clínica, Imagiologia, Exames Especiais, Esterilização, Medicina Física e Reabilitação, Bloco Operatório, Unidade de Cirurgia de Ambulatório, Unidade de Cuidados Intensivos, Gestão de Doentes, Serviço Social, Serviços Administrativos, Serviço de Sistemas e Tecnologias de Informação, Conselho de Administração

Piso 2 – Serviço de Internamento – Cirurgia, Unidade de Cuidados Paliativos, Pediatria – Consulta

Piso 3 – Serviço de Internamento – Medicina, Especialidades Médicas

Piso 4 – Serviço de Internamento – Ortopedia



Figura 2 – Localização do Hospital do Litoral Alentejano (adaptado de www.hlalentejano.min-saude.pt³⁰ e autocaravanista.blogspot.com)

É conhecida a falta de informação acerca da epidemiologia, etiologia e padrões de susceptibilidade aos antimicrobianos relativamente às infecções do tracto urinário quer da comunidade quer associadas aos cuidados de saúde em Portugal^{19,45} e a região de abrangência do Hospital do Litoral Alentejano, sendo um hospital relativamente recente, não é excepção.

1.1.7. Identificação e Estudo da Susceptibilidade aos Antimicrobianos das estirpes isoladas

O laboratório de Microbiologia tem sido cada vez mais automatizado, nomeadamente ao nível da identificação de isolados e respectiva susceptibilidade aos antimicrobianos, permitindo um aumento na qualidade e

na rapidez de resposta ao clínico, promovendo assim a resolução eficaz de doenças infecciosas, através dum diagnóstico precoce e tratamento atempado que, por sua vez, reduzirá a mortalidade e morbilidade associadas à infecção.^{25, 26, 62}

Neste estudo foi utilizado o Sistema Vitek2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), que constitui um sistema automatizado de identificação e estudo de susceptibilidade aos antimicrobianos, tendo sido introduzido pela primeira vez em 1979.^{22, 38}

2. OBJECTIVOS

Este trabalho foi desenvolvido com o intuito de:

- Desenvolver um estudo que permitisse conhecer os microrganismos implicados na etiologia das ITU numa área geográfica abrangida por uma unidade hospitalar recente, tendo sido analisadas todas as urinas assépticas que deram entrada na Secção de Microbiologia do Serviço de Patologia Clínica do Hospital do Litoral Alentejano, num período de 6 meses;
- Proceder a um levantamento e análise de dados etiológicos e de susceptibilidade aos antimicrobianos que permitissem a criação duma base de dados que possibilitasse a comparação dos mesmos resultados ao longo do tempo, permitindo a análise das evoluções / alterações que poderão ocorrer;
- Comparar os perfis de susceptibilidade aos antimicrobianos obtidos relativamente aos protocolos recomendados na terapêutica antimicrobiana das ITU.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Amostras

3.1.1. População de estudo

Foram incluídas todas as amostras de urina asséptica que deram entrada no Serviço de Patologia Clínica do Hospital do Litoral Alentejano, num período de 6 meses, de 1 de Janeiro até 30 de Junho de 2009.

As amostras eram provenientes dos serviços de Internamento, Urgência, Consulta Externa e Centros de Saúde da área abrangida.

3.1.2. Colheita de amostras de urina

A colheita de urina foi realizada assepticamente, de acordo com as orientações definidas pela Comissão de Controlo de Infecção da Instituição, efectuando-se a colheita por jacto médio na população em geral, através de punção do cateter vesical na população com algália e por saco colector ou punção vesical na população pediátrica. As amostras foram posteriormente encaminhadas para o Serviço de Patologia Clínica, no mais curto espaço de tempo possível e acompanhadas da respectiva requisição devidamente preenchida.

3.1.3. Processamento das amostras de urina

As amostras de urina foram semeadas em meios de cultura de gelose em placa, CLED e MCK (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), utilizando uma ansa de 0,001 ml e incubaram 18 a 24 horas numa estufa a 37°C.

As amostras provenientes do serviço de Urgência Pediátrica e Consulta de Pediatria seguem para o Serviço de Patologia Clínica semeadas em Uriline (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), de acordo com as instruções do fabricante, sendo indicado, na requisição, o método de colheita utilizado.

3.1.4. Classificação das amostras em ITUACS ou ITUC

Foram consideradas como ITUC todas as amostras provenientes do regime de ambulatório sem historial de internamento prévio recente e doentes com tempo de internamento inferior a 48 horas. Foram consideradas como ITUACS todas as amostras provenientes de doentes residentes em lares, unidades de cuidados continuados ou com um tempo de internamento superior ou igual a 48 horas.^{8, 48}

3.2. Recolha de dados

Para todas as amostras registaram-se os seguintes dados:

- Idade
- Sexo
- Proveniência

- Diagnóstico
- Presença de factores de risco
- Algália
- Antibioterapia em uso
- Data de admissão
- Data de colheita
- Resultado do exame cultural
- Teste de sensibilidade aos antimicrobianos

Estes dados foram registados e organizados em folhas próprias destinadas para o efeito, constituindo um caderno de recolha de dados.

Quadro V – Folha de registo de dados

Refª	Idade	Sexo	Origem	Diagnóstico	Antibioterapia	Factores Risco	Algália	Admissão	Colheita	Exame Cultural
1	78	Fem	Internam.	ITU	AMC	?	Sim	02-Mar	07-Mar	E.coli ref.1
...

Por razões éticas não foram registados quaisquer dados relativos à identidade dos doentes. Depois de dado o resultado final, este foi impresso e a identificação do doente foi eliminada, atribuindo-se um número de referência.

3.3. Quantificação de colónias

Tendo em conta o tipo de amostra e a informação clínica considerou-se como bacteriúria significativa:

Quadro VI – Quantificação de colónias (adaptado de Grabe *et al.*²⁸ e Zorc *et al.*⁷²)

Caso/Amostra	Nº de UFC/ml
Cistite não complicada na mulher ITU não complicada na mulher	$\geq 10^3$
Pielonefrite não complicada	$\geq 10^4$
ITU complicada	$\geq 10^4$ em homens ou em mulher com algália $\geq 10^5$ na mulher
População pediátrica (punção supra-púbica)	Qualquer nº de colónias

Para amostras enviadas para o Serviço de Patologia Clínica em Urilne (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), nomeadamente as provenientes da Consulta Externa de Pediatria e Urgência Pediátrica, seguiram-se as instruções do fabricante relativamente à contagem do número de colónias.

3.4. Identificação das estirpes isoladas

Neste estudo, os bacilos Gram negativos, os cocos Gram positivos e os fungos leveduriformes foram identificados utilizando as cartas de identificação

ID GN, ID GP e ID YST, respectivamente (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France).^{25, 26,70}

As cartas de identificação baseiam-se em métodos bioquímicos estabelecidos, possuem vários poços com substratos colorimétricos, uma palheta de cor azul que aspirará o inóculo e estão identificadas com um código de barras.

Quadro VII – Composição das cartas de Identificação utilizadas, Sistema Vitek2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France)

Bactérias Gram negativas, carta ID GN	
Ala-Fe-Pro-Arilamidase	Sacarose/Sucrose
Adonitol	D-Tagatose
L-Pirrolidonil-Arilamidase	D-Trealose
L-Arabitól	Citrato (Sódio)
D-Celobiose	Malonato
Beta-Galactosidase (ONPG)	5-Queto-D-Gluconato
Produção de H ₂ S	Alcalinização L-Lactato
Beta-N-Acetil-Glucosaminidase	Alfa-Glucosidase
Glutamil Arilamidase pNA	Alcalinização Succinato
D-Glucose	Beta-N-Acetil-Galactosaminidase
Gama-Glutamil-Transferase	Alfa-Galactosidase
Fermentação/Glucose	Fosfatase
Beta-Glucosidase	Assimilação Glicina Arilamidase
D-Maltose	Ornitina Descarboxilase
D-Manitol	Lisina Descarboxilase
D-Manose	Base Descarboxilase
Beta-Xilosidase	Assimilação L-Histidina
Beta-Alanina arilamidase pNA	Cumarato

L-Prolina Arilamidase	Beta-Glucuronidase
Lipase	Resistência O/129
Palatinose	Glu-Gli-Arg-Arilamidase
Tirosina Arilamidase	Assimilação L-Malato
Urease	ALLMAN
D-Sorbitol	Assimilação L-Lactato
Bactérias Gram positivas, carta ID GP	
D-Amigdalina	Resistência à Polimixina B
Fosfatidilinositol Fosfolipase C	D-Galactose
D-Xilose	D-Ribose
Arginina Dihidrolase 1	Alcalinização L-Lactato
Beta-Galactosidase	Lactose
Alfa-Glucosidase	N-Acetil-D-Glucosamina
Ala-Fe-Pro Arilamidase	D-Maltose
Ciclodextrina	Resistência à Bacitracina
L-Aspartato Arilamidase	Resistência à Novobiocina
Beta Galactopiranosidase	Crescimento em NaCl 6,5%
Alfa-Manosidase	D-Manitol
Fosfatase	D-Manose
Leucina Arilamidase	Metil-B-D-Glucopiranosídeo
L-Prolina Arilamidase	Pululano
Beta-Glucuronidase	D-Rafinose
Alanina Arilamidase	Salicina
Tirosina Arilamidase	Sacarose/Sucrose
D-Sorbitol	D-Trealose
Urease	Arginina Dihidrolase 2
Resistência à Optoquina	

Fungos leveduriformes, carta ID YST	
L-Lisina Arilamidase	Assimilação D-Manose
Assimilação L-Malato	Assimilação D-Melibiose
Leucina-Arilamidase	Assimilação D-Melezitose
Arginina GP	Assimilação L-Sorbose
Assimilação Eritritol	Assimilação L-Ramnose
Assimilação Glicerol	Assimilação Xilitol
Tirosina Arilamidase	Assimilação D-Sorbitol
Beta-N-Acetil-Glucosaminidase	Assimilação Sacarose/Sucrose
Assimilação Arbutina	Urease
Assimilação Amigdalina	Alfa-Glucosidase
Assimilação D-Galactose	Assimilação D-Turanose
Assimilação Gentiobiose	Assimilação D-Trealose
Assimilação D-Glucose	Assimilação Nitrato
Assimilação Lactose	Assimilação L-Arabinose
Assimilação Metil-A-D-	Assimilação D-Galacturonato
Glucopiranosídeo	Hidrólise Esculina
Assimilação D-Celobiose	Assimilação L-Glutamato
Gama-Glutamil-Transferase	Assimilação D-Xilose
Assimilação D-Maltose	Assimilação DL-Lactato
Assimilação D-Rafinose	Assimilação Acetato
PNP-N-Acetil-BD-	Assimilação Citrato (Sódio)
Galactosaminidase 1	Assimilação Glucunorato
Assimilação L-Prolina	Assimilação N-Acetil-
Assimilação 2-Queto-d-	Glucosamina
Gluconato	Assimilação D-Gluconato

Depois de inoculadas com a suspensão de bactérias ou fungos a identificar (provenientes duma cultura pura), as cartas incubam a 36°C durante um determinado período tempo, após o qual o conjunto de reacções é comparado, pelo software, com o conjunto de reacções esperadas para cada microrganismo. O resultado desta comparação é calculado através dum valor quantitativo (percentagem de probabilidade) em que, por exemplo, uma correspondência perfeita entre o padrão de reacção do teste e o padrão de reacção característico de determinado microrganismo originará uma percentagem de probabilidade de 99.

3.5. Estudo da Susceptibilidade aos Antimicrobianos

Para o estudo da susceptibilidade aos antimicrobianos foram utilizadas as cartas AST-N060 (para *Enterobacteriaceae* spp) e AST-N093 (bacilos não fermentadores), AST-P586 (para *Enterococcus* spp) e AST-P580 (para *Staphylococcus* spp), do sistema Vitek2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France).²²

As cartas possuem vários poços com quantidades conhecidas de diferentes antibióticos combinados com um meio de cultura e um poço de controlo, que contém apenas meio de cultura, uma palheta de cor cinza que aspirará o inóculo e estão identificadas com um código de barras.³⁸

Quadro VIII – Composição das cartas de antibiograma utilizadas, Sistema Vitek2 (bioMérieux, Marcy l’Etoile, France)

<i>Staphylococcus</i> spp, carta AST P580	
Benzilpenicilina	Tigeciclina
Oxacilina	Eritromicina
Cefoxitina Screening	Clindamicina
Vancomicina	Indução de Resistência à
Teicoplanina	Clindamicina
Gentamicina	Mupirucina
Tobramicina	Linezolid
Levofloxacina	Rifampicina
Ciprofloxacina	Ácido Fusídico
Moxifloxacina	Fosfomicina
Tetraciclina	Nitrofurantoína
<i>Enterococcus</i> spp, carta AST P586	
Benzilpenicilina	Tetraciclina
Ampicilina	Tigeciclina
Ampicilina/Sulbactam	Eritromicina
Cefuroxima	Clindamicina
Imipenem	Quinopristina/Dalfopristina
Vancomicina	Linezolid
Teicoplanina	Nitrofurantoína
Estreptomicina Alta	Trimetoprim/Sulfametoxazol
Concentração	
Gentamicina Alta Concentração	
Enterobacteriáceas, carta AST N060	
Ampicilina	Gentamicina

Amoxicilina/Ácido Clavulânico	Tobramicina
Piperacilina/Tazobactam	Levofloxacina
Cefalotina	Ciprofloxacina
Cefuroxima	Norfloxacina
Cefotaxima	Nitrofurantoína
Ceftazidima	Trimetoprim/Sulfametoxazol
Cefepime	Tetraciclina
Meropenem	ESBL - Confirmatório
Amicacina	
Bacilos Gram negativos não fermentadores, carta AST N093	
Ticarcilina	Gentamicina
Ticarcilina/Ácido Clavulânico	Tobramicina
Piperacilina	Isepamicina
Piperacilina/Tazobactam	Minociclina
Ceftazidima	Pefloxacina
Cefepime	Ciprofloxacina
Aztreonam	Colistina
Imipenem	Trimetoprim/Sulfametoxazol
Meropenem	Rifampicina
Amicacina	

Depois de inoculadas com a suspensão de bactérias identificadas (provenientes duma cultura pura), incubam a 36°C durante um determinado período tempo, findo o qual os resultados são avaliados por um software de interpretação e validação, o Advanced Expert System® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), configurado por um conjunto de parâmetros predefinidos pela bioMérieux® e ajustados pelo utilizador.

Estas cartas constituem uma metodologia de teste automatizada baseada na técnica da CMI descrita por MacLowry, Marsh e Gerlach, sendo uma versão em miniatura da técnica de dupla diluição para as CMI determinadas pelo método de microdiluição.³⁵

No caso do software utilizado neste estudo, a sua configuração está definida para um contexto clínico de “Resistência Natural, Hospitais Europeus”, baseando-se nas recomendações do Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S16 (2006).

Às cartas de susceptibilidade de bacilos Gram negativos foi efectuado um controlo de qualidade, testando a susceptibilidade de uma estirpe padrão, neste caso, a estirpe *Escherichia coli* ATCC 25922 (MediMark Europe, Grenoble, France).

A detecção de *Enterobacteriaceae* portadoras de Beta Lactamase de Espectro Alargado (ESBL) foi realizada através do Teste ESBL do Sistema Vitek2 (bioMérieux, Marcy l’Etoile, France), inserido na carta de antibiograma AST-N060.⁶⁶

4. RESULTADOS

4.1. Culturas positivas

Durante o período de 1 de Janeiro até 30 de Junho de 2009 foram recebidas 594 amostras de urina asséptica no Serviço de Patologia Clínica.

Após processamento, 362 foram consideradas como culturas negativas e as restantes 232 como culturas positivas.

Quadro IX – Distribuição das amostras processadas

Amostras	Nº (%)
Culturas positivas	232 (39,1)
Culturas negativas	362 (60,9)
Total	594 (100)

Das 232 culturas positivas, 115 foram consideradas como infecções do tracto urinário associadas aos cuidados de saúde (ITUACS) e 117 como infecções do tracto urinário da comunidade (ITUC).

Quadro X – Classificação das amostras positivas

Amostras Positivas	Nº (%)
ITUACS	115 (49,6)
ITUC	117 (50,4)
Total	232 (100)

4.2. Dados demográficos da população de estudo

4.2.1. Infecções do Tracto Urinário Associadas aos Cuidados de Saúde

4.2.1.1. Distribuição por faixa etária

A maioria dos doentes tem idade superior a 50 anos, registando-se apenas 1 caso na faixa etária dos 20 aos 29 anos e 2 casos entre os 40 e os 49 anos de idade. Com 32 casos, parte da população estudada (27,8%) situa-se na faixa etária dos 50 aos 69 anos e em 80 casos (69,6%) entre os 70 e os 99 anos.

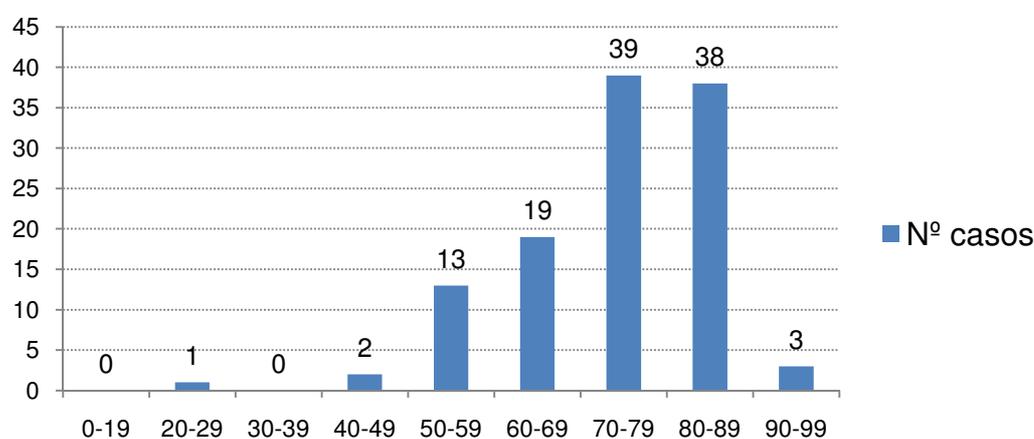


Figura 3 – Distribuição dos casos ITUACS por faixa etária (idade em anos)

4.2.1.2. Distribuição por sexo

Verifica-se um equilíbrio entre as proporções dos dois géneros, com 62 casos em doentes do sexo feminino e 53 do sexo masculino.

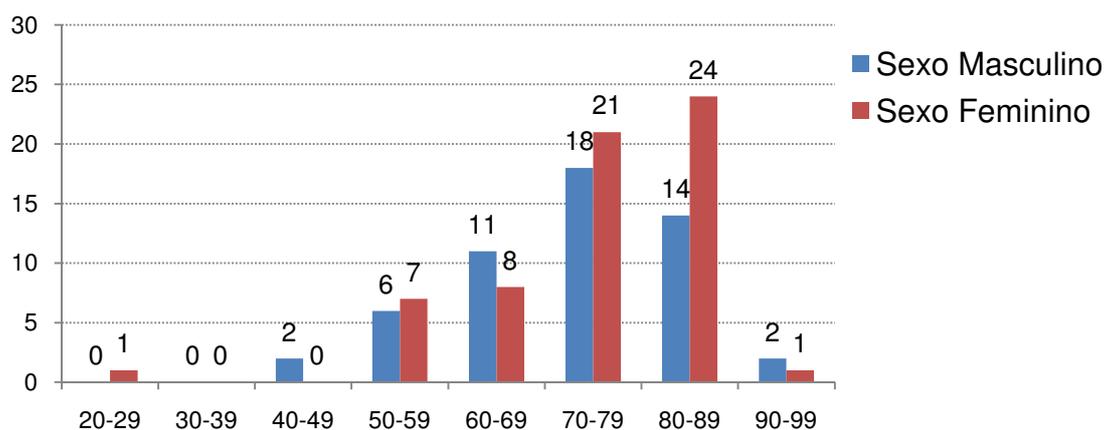


Figura 4 – Distribuição dos casos de ITUACS por sexo e faixa etária (idade em anos)

4.2.1.3. Distribuição por proveniência

A maioria das amostras classificadas como ITUACS teve origem nos Serviços de Internamento (105 casos), as restantes do Serviço de Urgência (7 casos) e da Consulta Externa (3 casos).

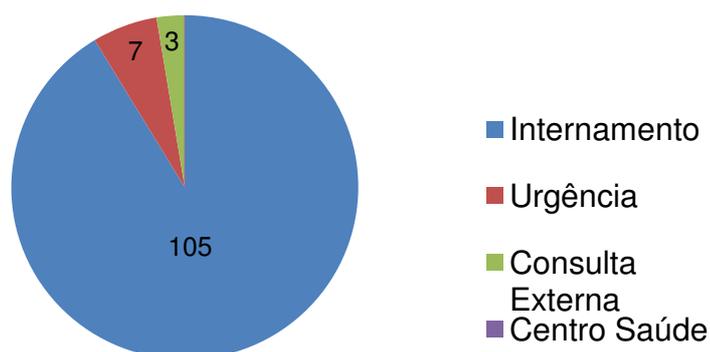


Figura 5 – Distribuição dos casos ITUACS por proveniência

4.2.1.4. Dados relativos à presença de factores de risco e antibioterapia

Dos 115 casos estudados:

- 32 não tinham informação relativamente ao uso de algália, 24 referiam o não uso de algália e 59 referiam a presença deste factor de risco;
- 20 não tinham informação sobre o uso de antibioterapia, 66 mencionavam o não uso de antibioterapia e 29 constataavam o uso de antibioterapia prévia/concomitante, dos quais os mais frequentes:
 - Amoxicilina/Ácido Clavulânico – 18 casos
 - Ciprofloxacina – 7 casos
 - Meropenem – 2 casos
 - Piperacilina/Tazobactam – 2 casos

4.2.2. Infecções do Tracto Urinário da Comunidade

4.2.2.1. Distribuição por faixa etária

Das 117 amostras estudadas como ITUC, 34 casos (29,6%) pertenciam a doentes na faixa etária dos 0 aos 19 anos de idade, constituindo uma população pediátrica e tendo sido analisadas separadamente.

Nos 83 casos ocorridos na população adulta, a maioria dos doentes situa-se na faixa etária dos 70 aos 99 anos de idade, com 54 casos (65,1%),

seguidos da faixa etária dos 50 aos 69 anos com 17 casos (20,5%) e 12 casos (14,5%) dos 20 aos 49 anos.

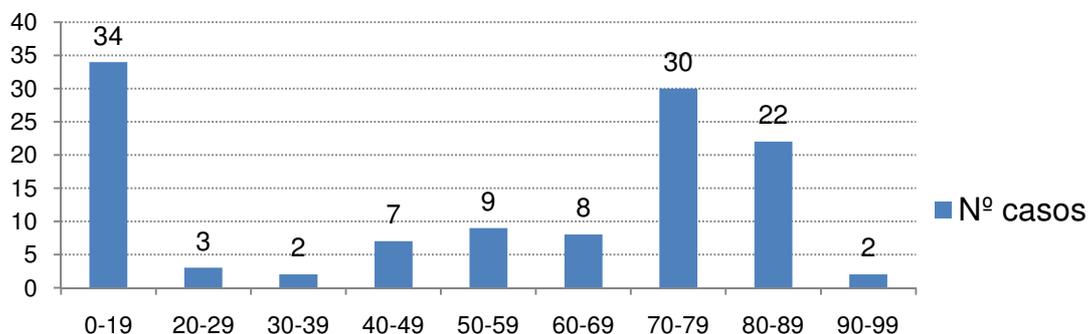


Figura 6 – Distribuição dos casos ITUC por faixa etária (idade em anos)

4.2.2.2. Distribuição por sexo

Das 83 amostras pertencentes à população adulta verificou-se uma predominância do sexo feminino, com 55 casos (66,3%) em comparação ao sexo masculino, com 28 casos (33,7%).

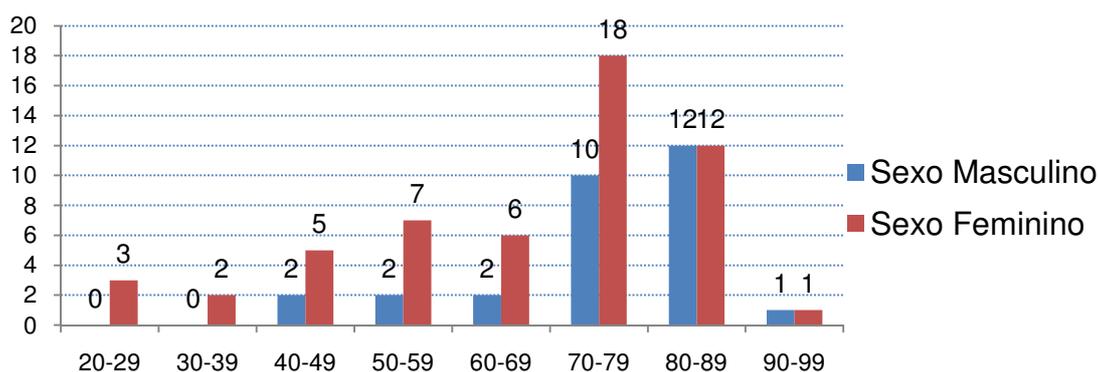


Figura 7 – Distribuição dos casos de ITUC por sexo e faixa etária (idade em anos)

4.2.2.3. Distribuição por proveniência

Considerando os 83 casos na população adulta, observou-se uma distribuição equilibrada na proveniência, com 30 casos (36,1%) com origem nos Serviços de Urgência, 24 casos (28,9%) da Consulta Externa, 17 casos (20,5%) do Centro de Saúde e 12 casos (14,5%) dos Serviços de Internamento.

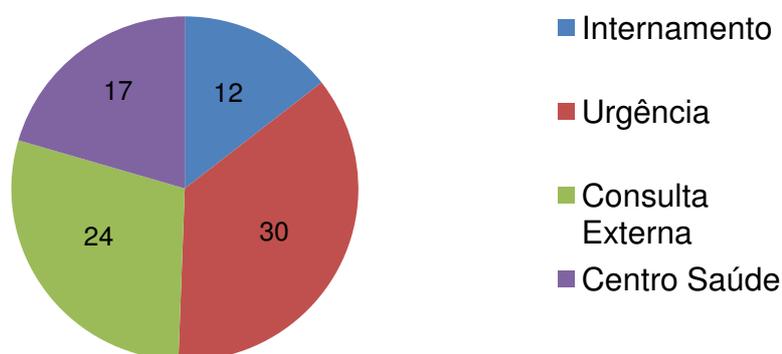


Figura 8 – Distribuição dos casos ITUC por proveniência

4.2.2.4. Dados relativos à presença de factores de risco e antibioterapia

Dos 83 casos estudados:

- 54 não tinham informação relativamente ao uso de algália, 29 referiam o não uso de algália e nenhum caso mencionava a presença deste factor de risco;
- 40 não tinham informação sobre o uso de antibioterapia, 30 mencionavam o não uso de antibioterapia e 13

constatavam o uso de antibioterapia prévia, dos quais os mais frequentes:

- Amoxicilina/Ácido Clavulânico – 8 casos
- Ciprofloxacina – 5 casos

4.2.3. Infecções do Tracto Urinário da Comunidade – população pediátrica

4.2.3.1. Distribuição por faixa etária / Distribuição por sexo

Relativamente aos 34 casos classificados como população pediátrica (ITUC-PP) constatou-se uma proporção equilibrada entre os dois géneros com ligeira predominância do sexo feminino, com 14 casos em doentes do sexo masculino (41,2%) para 20 casos do sexo feminino (58,8%).

Tendo em conta cada género, 11 dos casos em rapazes (78,8%) situavam-se numa faixa etária entre os 0 e os 4 anos de idade, ao passo que, nas raparigas, 10 casos situavam-se nesta faixa etária (50%) e os outros 50% entre os 5 e os 12 anos de idade.

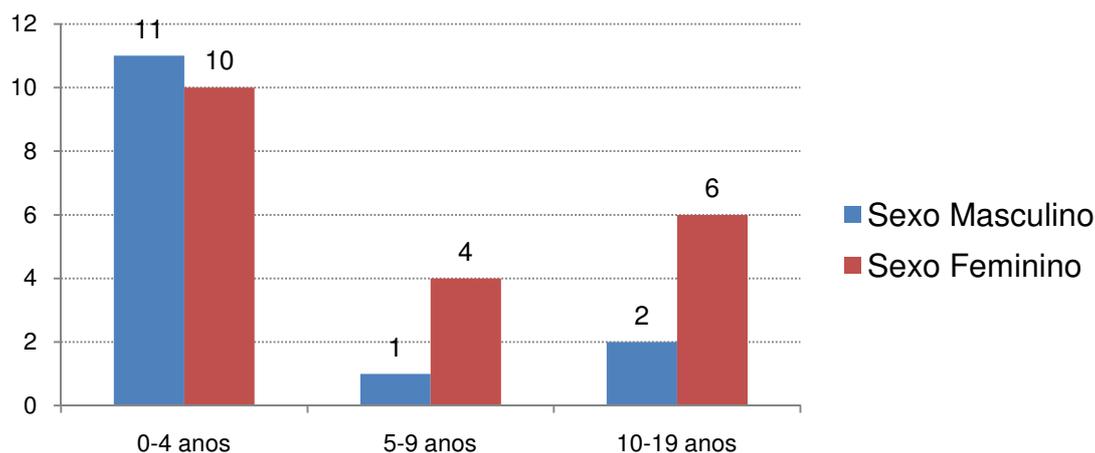


Figura 9 – Distribuição dos casos ITUC-PP por sexo e faixa etária

4.2.3.2. Distribuição por proveniência

As amostras enquadradas neste tipo de população eram, na sua maioria, provenientes do Serviço de Urgência Pediátrica, com 27 casos (79,4%), seguidos de Consulta Externa de Pediatria, com 6 casos (17,6%) e do Centro de Saúde com 1 caso (3,0%).

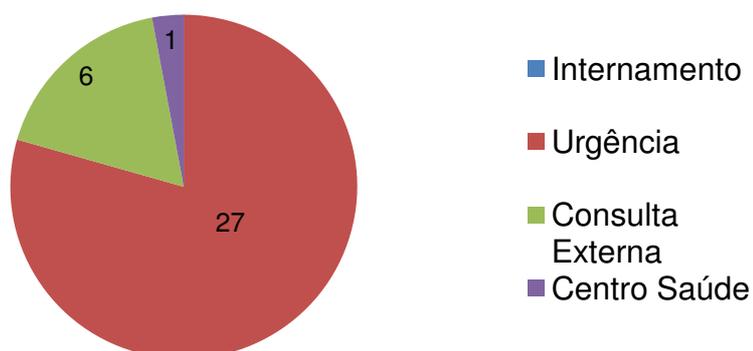


Figura 10 – Distribuição dos casos ITUC-PP por proveniência

4.2.3.3. Dados relativos à presença de factores de risco e antibioterapia

Dos 34 casos estudados:

- Nenhum refere a presença de algália, 1 caso tem diagnóstico de Refluxo Vesicouretral (RVU)
- 29 referem o não uso de antibioterapia aquando da colheita, 2 não possuem essa informação e 3 casos referem o uso de antibioterapia:
 - 1 caso de tratamento com amoxicilina/ácido clavulânico
 - 1 caso de tratamento com cefalosporina de 1^a geração
 - 1 caso de tratamento com trimetoprim/sulfametoxazol

4.3. Identificação das estirpes isoladas

Para cada grupo de amostras, foram isoladas diferentes estirpes (organizadas no quadro abaixo) sendo que, para o grupo de amostras classificadas como ITUACS foram identificados 24 isolados de fungos leveduriformes (15 em cultura pura e 9 associados a uma estirpe bacteriana), também no grupo de amostras classificadas como ITUC foram identificados 9 isolados de fungos leveduriformes (4 em cultura pura e 5 associados a uma estirpe bacteriana).

Quadro XI – Estirpes isoladas nos diferentes grupos de amostras

Agente isolado	Grupo de Amostras		
	ITUACS n=115	ITUC n=83	ITUC-PP n=34
<i>E. coli</i>	39	46	21
<i>Proteus mirabilis</i>	8	2	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	9	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	6	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	4	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	0	0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0	3	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	10	0
<i>Enterococcus faecium</i>	3	0	1
Fungos leveduriformes	24	9	0

Dos 9 isolados de *Staphylococcus aureus*, 6 (66,6%) estirpes apresentaram resistência à Meticilina (MRSA), sendo de realçar que as estirpes provenientes da comunidade (ITUC) pertenciam todas ao grupo MSSA.

Nos 24 isolados de fungos leveduriformes isolados em contexto de ITUACS, *Candida albicans* foi a estirpe mais frequente, com 20 casos, seguido de *Candida glabrata* (2), *Candida famata* e *Candida parapsilosis* (ambas 1 caso).

Nos 9 isolados de fungos leveduriformes isolados em contexto de ITUC, *Candida albicans* foi a estirpe mais frequente, com 5 casos, seguido de *Candida glabrata* e *Candida tropicalis* (ambas com 2 casos).

4.3.1. Distribuição das estirpes isoladas

Nas ITUACS, o agente etiológico isolado com mais frequência foi *E. coli*, predominando no sexo feminino. No entanto, verifica-se que as ITU provocadas por outros agentes Gram negativos têm praticamente a mesma proporção (39 versus 42 casos, respectivamente), assumindo particular importância no sexo masculino.

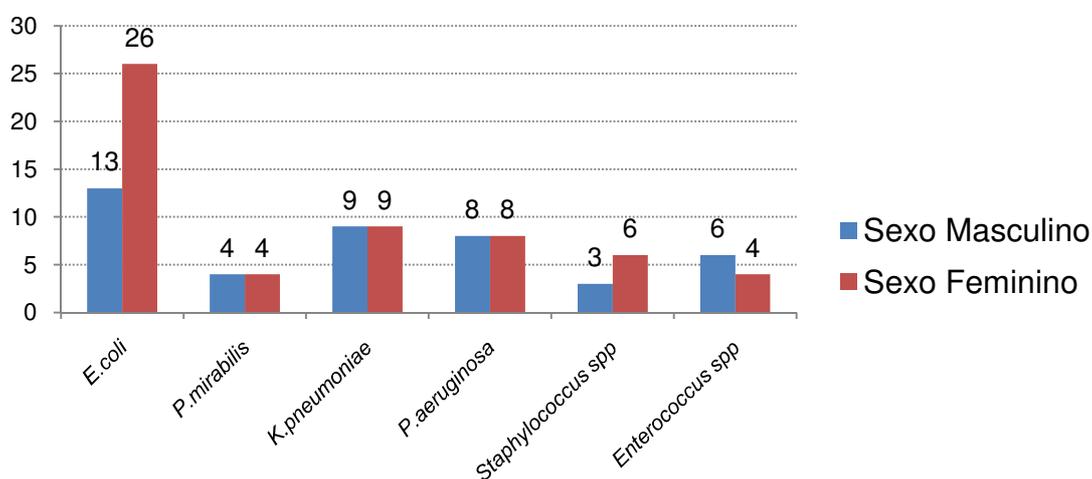


Figura 11 – Distribuição das estirpes isoladas por sexo – ITUACS

Em contexto de ITUC, o agente etiológico isolado mais frequentemente foi *E. coli*, assumindo maior importância no sexo feminino, ao passo que, no sexo masculino, outros agentes para além de *E. coli*, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus spp* e *Enterococcus spp*, assumiram maior importância.

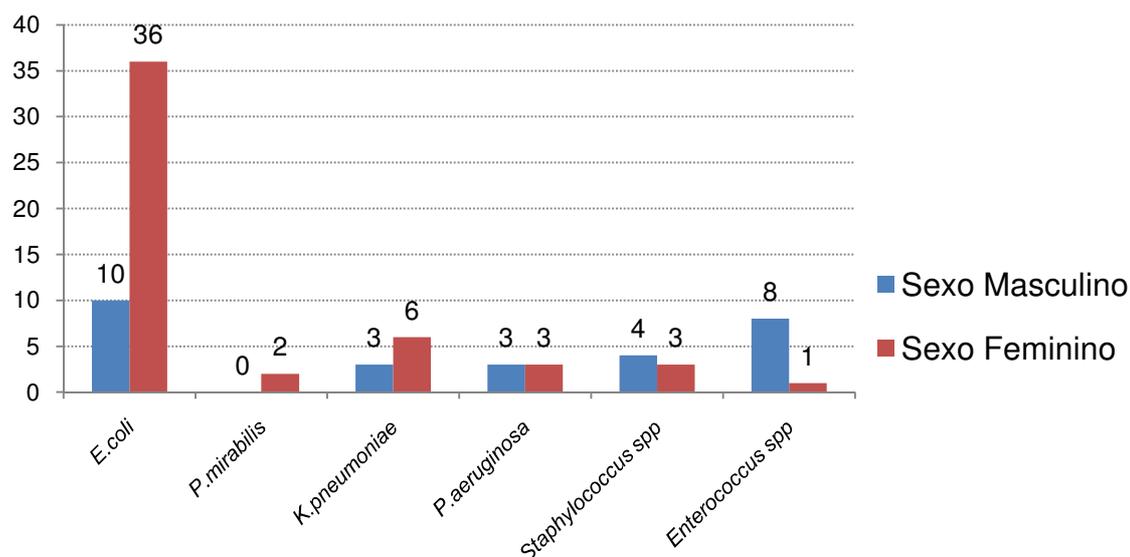


Figura 12 – Distribuição das estirpes isoladas por sexo – ITUC

Nas ITUC-PP, verificou-se uma predominância de *E. coli* como o principal agente uropatogénico, sendo o responsável por 21 dos casos, seguido de *Proteus mirabilis* como o segundo agente mais frequente, isolado em 10 dos casos.

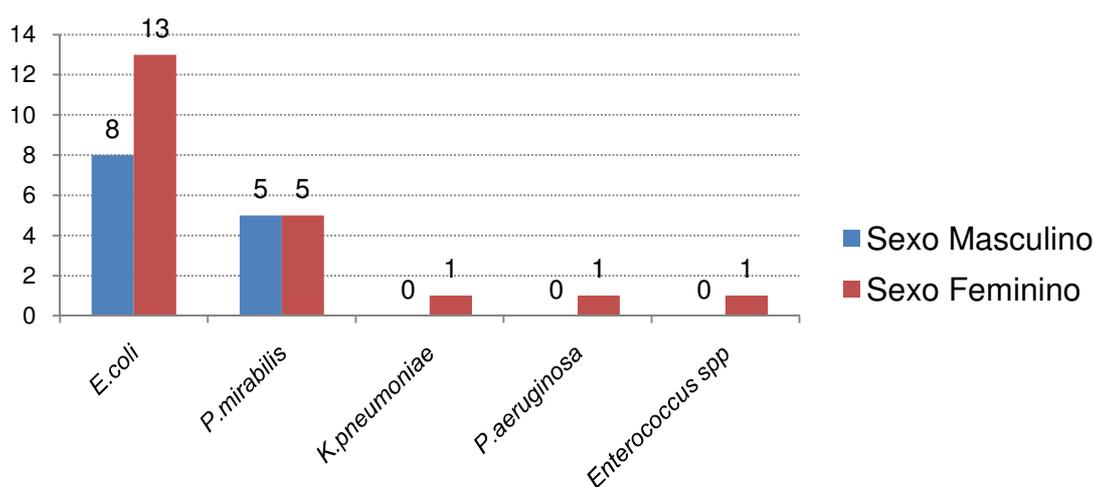


Figura 13 – Distribuição das estirpes isoladas por sexo – ITUC-PP

Comparando os vários grupos de amostras, *E. coli* foi o agente uropatogénico mais frequentemente isolado, embora outros agentes também tenham relevância, nomeadamente em contexto de ITUACS e ITUC-PP.

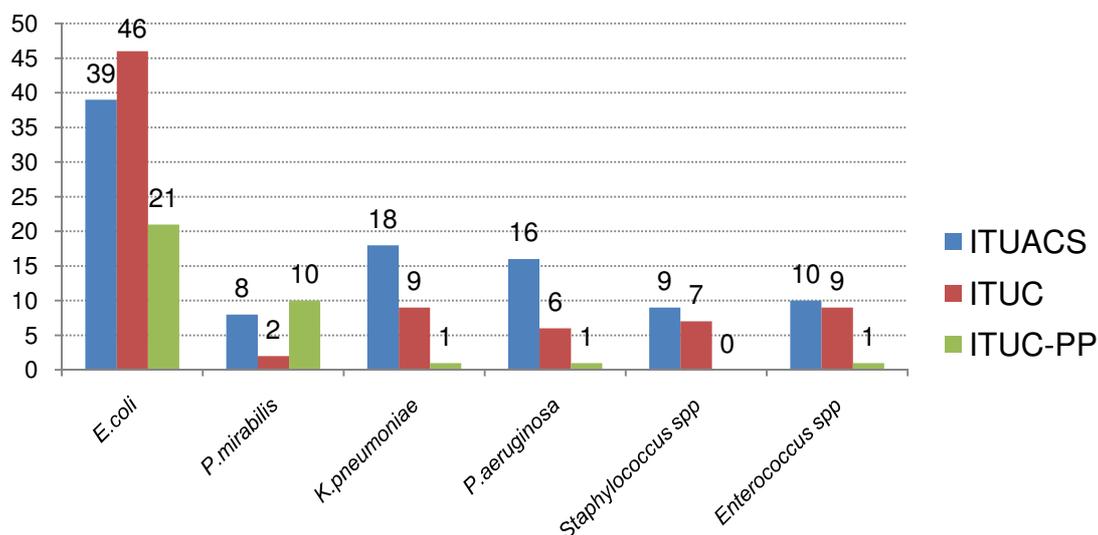


Figura 14 – Distribuição das estirpes isoladas de acordo com o grupo de amostras

4.4. Estudo da Susceptibilidade aos Antimicrobianos

Na sequência da realização dos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos, os dados foram organizados para cada grupo de amostras.

Para cada grupo de amostras, os dados foram inseridos em quadros, registando-se o número de isolados de cada agente etiológico resistentes a cada antimicrobiano.

4.4.1. Resistências determinadas por agente etiológico

4.4.1.1. Resistências determinadas por agente etiológico – ITUACS

Quadro XII – Número de isolados resistentes a diferentes antimicrobianos para cada agente etiológico (ITUACS)

		<i>E. coli</i> 39 n(%)	<i>Proteus mirabilis</i> 8 n(%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 18 n(%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 16 n(%)	<i>Staphylococcus</i> spp 9 n(%)	<i>Enterococcus</i> spp 10 n(%)	
TMP-SMX		10 (25,6)	2 (25,0)	6 (33,3)		0 (0)	10 (100)	
Quinolonas	NOR	14 (35,9)	0 (0)	7 38,9		4 (44,4)	6 (60,0)	
	CIP	15 38,5	3 37,5	10 (55,6)	1 (6,3)	4 (44,4)	5 (50,0)	
	LEV	14 (35,9)	0 (0)	5 (27,8)		4 (44,4)	5 (50,0)	
F		3 (7,69)	8 (100)	17 (94,4)		0 (0)	4 (40,0)	
Beta-Lactâmicos	AM	19 (48,7)	0 (0)	18 (100)				
	AMC	10 (25,6)	3 (37,5)	10 (55,6)		4 (44,4)	3 (30,0)	
	PIP/TAZ	6 (15,4)	0 (0)	5 (27,8)	0 (0)			
	C1G	20 (51,3)	3 (37,5)	10 (55,6)				
	C2G	CXM	11 (28,2)	1 (12,5)	10 (55,6)			
		CEC	19 (48,7)	3 (37,5)	10 (55,6)			
	3G	CTX	6 (15,4)	0 (0)	6 (33,3)			
		CAZ	6 (15,4)	0 (0)	8 (44,4)	3 (18,8)		
	C4G	6 (15,4)	0 (0)	5 (27,8)	2 (12,5)			
	MEM	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
	IMI				0 (0)	4 (44,4)	3 (30,0)	

Aminoglicosídeos	GM	5 (12,8)	1 (12,5)	1 (5,6)	3 (18,8)	1 (11,1)	3 (30,0)
	NN	5 (12,8)	1 (12,5)	3 (16,7)	0 (0)	1 (11,1)	

Legenda:

TMP-SMX: Trimetoprim/Sulfametoxazol; NOR: Norfloxacin; CIP: Ciprofloxacina; LEV: Levofloxacina; F: Nitrofurantoína; AM: Ampicilina; AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulânico; PIP/TAZ: Piperacilina/Tazobactam; C1G, C2G, C3G e C4G: Cefalosporinas de 1ª, 2ª, 3ª e 4ª Gerações, respectivamente; CXM: Cefuroxime; CEC: Cefaclor; CTX: Cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; MEM: Meropenem; IMI: Imipenem; GM: Gentamicina; NN: Tobramicina

Antimicrobiano não testado

4.4.1.2. Resistências determinadas por agente etiológico – ITUC

Quadro XIII – Número de isolados resistentes a diferentes antimicrobianos para cada agente etiológico (ITUC)

		<i>E. coli</i> 46 n(%)	<i>Proteus mirabilis</i> 2 n(%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 9 n(%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 6 n(%)	<i>Staphylococcus</i> spp 7 n(%)	<i>Enterococcus</i> spp 9 n(%)	
TMP-SMX		20 (43,5)	1 (50,0)	3 (33,3)		1 (14,3)	9 (100)	
Quinolonas	NOR	13 (28,3)	0 (0)	2 (22,2)		3 (42,9)	5 (55,6)	
	CIP	13 (28,3)	0 (0)	3 (33,3)	0 (0)	3 (42,9)	4 (44,4)	
	LEV	12 (26,1)	0 (0)	2 (22,2)		3 (42,9)	3 (33,3)	
F		3 (6,5)	2 (100)	5 (55,6)		0 (0)	1 (11,1)	
Beta-Lactâmicos	AM	26 (56,3)	2 (100)	9 (100)				
	AMC	7 (15,3)	1 (50,0)	4 (44,4)		3 (42,9)	0 (0)	
	PIP/TAZ	3 (6,5)	0 (0)	2 (22,2)	0 (0)			
	C1G	18 (39,1)	0 (0)	4 (44,4)				
	C2G	CXM	9 (19,6)	0 (0)	4 (44,4)			
		CEC	18 (39,1)	0 (0)	4 (44,4)			
	3G	CTX	3 (6,5)	0 (0)	1 (11,1)			
		CAZ	3 (6,5)	0 (0)	3 (33,3)	2 (33,3)		
	C4G		3 (6,5)	0 (0)	0 (0)	3 (50,0)		
	MEM		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
IMI					0 (0)	3 (42,9)	0 (0)	

Aminoglicosídeos	GM	3 (6,5)	1 (50,0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	2 (22,2)
	NN	3 (6,5)	1 (50,0)	2 (22,2)	0 (0)	1 (14,3)	

Legenda:

TMP-SMX: Trimetoprim/Sulfametoxazol; NOR: Norfloxacin; CIP: Ciprofloxacina; LEV: Levofloxacina; F: Nitrofurantoína; AM: Ampicilina; AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulânico; PIP/TAZ: Piperacilina/Tazobactam; C1G, C2G, C3G e C4G: Cefalosporinas de 1ª, 2ª, 3ª e 4ª Gerações, respectivamente; CXM: Cefuroxime; CEC: Cefaclor; CTX: Cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; MEM: Meropenem; IMI: Imipenem; GM: Gentamicina; NN: Tobramicina

Antimicrobiano não testado

4.4.1.3. Resistências determinadas por agente etiológico – ITUC
população pediátrica

Quadro XIV – Número de isolados resistentes a diferentes antimicrobianos para cada agente etiológico (ITUC-PP)

		<i>E. coli</i> 21 n(%)	<i>Proteus mirabilis</i> 10 n(%)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1 n(%)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1 n(%)	<i>Enterococcus</i> spp 1 n(%)	
TMP-SMX		5 (23,8)	5 (50,0)	0 (0)		0 (0)	
Quinolonas	NOR	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	
	CIP	1 (4,8)	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	LEV	1 (4,8)	1 (10,0)	0 (0)		0 (0)	
F		1 (4,8)	10 (100)	0 (0)		0 (0)	
Beta-Lactâmicos	AM	10 (47,6)	5 (50,0)	0 (0)			
	AMC	5 (23,8)	5 (50,0)	0 (0)		0 (0)	
	PIP/TAZ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	C1G	4 (19,1)	1 (10,0)	0 (0)			
	C2G	CXM	0 (0)	2 (20,0)	0 (0)		
		CEC	4 (19,1)	2 (20,0)	0 (0)		
	3G	CTX	0 (0)	2 (20,0)	0 (0)		
		CAZ	0 (0)	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)	
	C4G	0 (0)	2 (20,0)	0 (0)	0 (0)		
	MEM	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	IMI				0	0	

					(0)	(0)
Aminoglicósidos	GM	0 (0)	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	NN	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Legenda:

TMP-SMX: Trimetoprim/Sulfametoxazol; NOR: Norfloxacin; CIP: Ciprofloxacina; LEV: Levofloxacina; F: Nitrofurantoína; AM: Ampicilina; AMC: Amoxicilina/Ácido Clavulânico; PIP/TAZ: Piperacilina/Tazobactam; C1G, C2G, C3G e C4G: Cefalosporinas de 1^a, 2^a, 3^a e 4^a Gerações, respectivamente; CXM: Cefuroxime; CEC: Cefaclor; CTX: Cefotaxime; CAZ: Ceftazidime; MEM: Meropenem; IMI: Imipenem; GM: Gentamicina; NN: Tobramicina

 Antimicrobiano não testado

4.4.2. Comparação das percentagens de resistência aos antimicrobianos mais utilizados, nos diferentes grupos de amostras, por agente etiológico

Para todos os grupos de amostras, as percentagens de resistência de *E. coli* aos antimicrobianos mais frequentemente prescritos, ou seja, amoxicilina/ácido clavulânico e fluoroquinolonas, é superior a 10-20%, (à excepção do grupo ITUC-PP) o mesmo se verificando para trimetoprim/sulfametoxazol. Relativamente à nitrofurantoína, as percentagens de resistência determinadas para este agente situam-se, em todos os grupos de amostras, abaixo dos 10%.

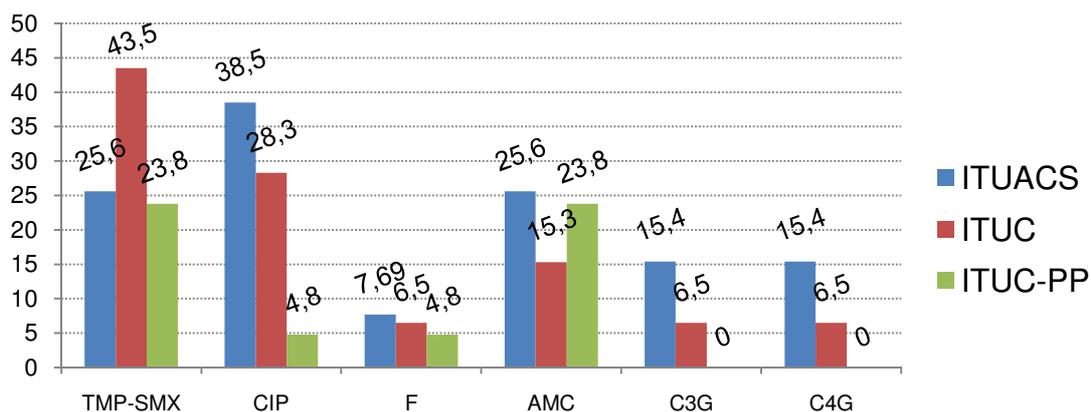


Figura 15 – Percentagens de resistência de *E. coli*

A percentagem de resistência de *Proteus mirabilis* face a ciprofloxacina situa-se acima dos 10-20% apenas em ITUACS, sendo inferior em ITUC-PP e inexistente em ITUC.

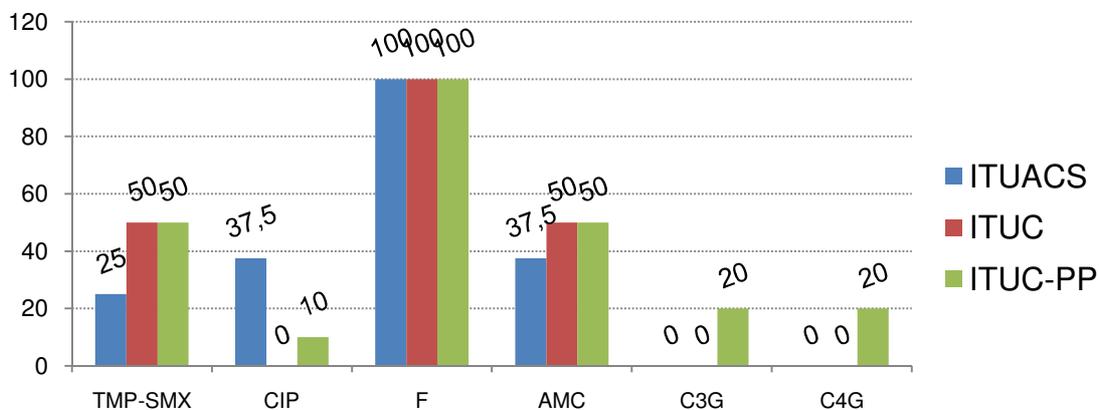


Figura 16 – Percentagens de resistência de *P. mirabilis*

Klebsiella pneumoniae afigurou-se como um agente com percentagens de resistência superiores a 10-20% aos antimicrobianos mais frequentemente prescritos, atingindo valores de 55,6% face a ciprofloxacina e amoxicilina/ácido

clavulânico em ITUACS e de 33,3% para ciprofloxacina e 44,4% para amoxicilina/ácido clavulânico em ITUC. Em contexto de ITUC-PP as percentagens de resistência aos antimicrobianos foram inexistentes.

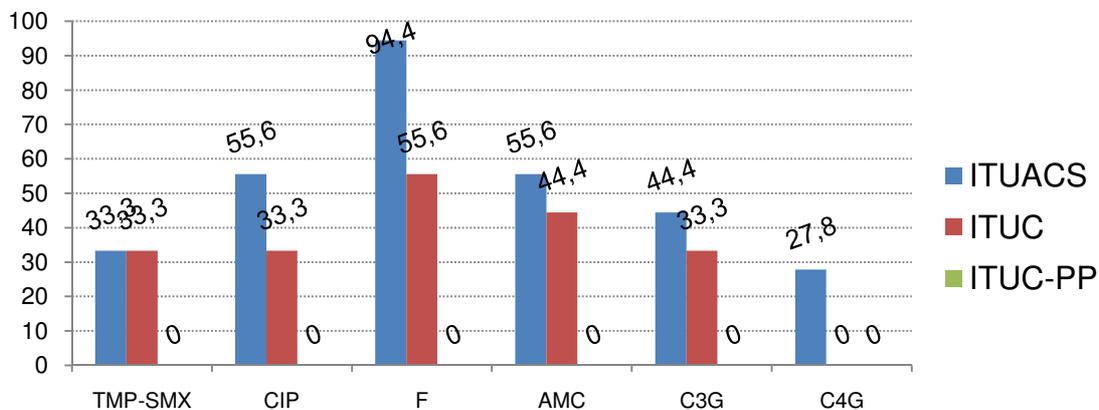


Figura 17 – Percentagens de resistência de *K. pneumoniae*

Nos isolados de *Pseudomonas aeruginosa* e face a um dos antimicrobianos mais frequentemente prescritos (ciprofloxacina), apenas foi determinada resistência no grupo das ITUACS, com um valor inferior a 10%. Relativamente às cefalosporinas de 3ª geração, foram obtidos valores de percentagens de resistência superiores em ITUACS comparativamente a ITUC, ao passo que, para cefalosporinas de 4ª geração, foram determinados valores de percentagem de resistência superiores em ITUC comparativamente a ITUACS. Em contexto de ITUC-PP as percentagens de resistência aos antimicrobianos foram inexistentes.

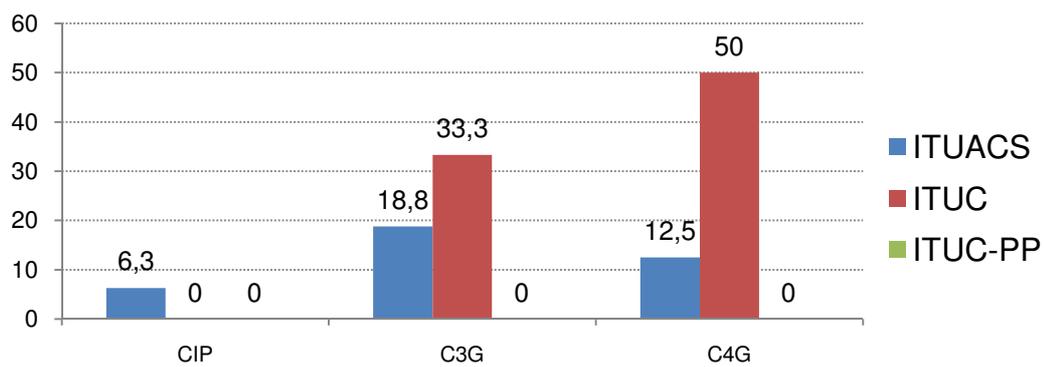


Figura 18 – Percentagens de resistência de *P. aeruginosa*

5. DISCUSSÃO

Este estudo descreve uma amostra populacional escassa, que reflecte a parca idade da instituição onde foi realizado, bem como a dimensão da sua área de abrangência.

No decorrer do estudo detectaram-se alguns obstáculos (redução do número de técnicos de diagnóstico e terapêutica na secção e inexistência de registos estatísticos ou informatizados, sendo a recolha e registo dos dados feita totalmente de forma manual), que, na medida do possível, foram ultrapassados.

Durante o período de 6 meses de recolha de dados, foram incluídas neste estudo 594 amostras. Por falta de registos no Serviço, não foi possível determinar a quantidade de amostras rejeitadas nem quais os motivos de rejeição.

Numa grande parte (60,9%) foi dado o resultado de “cultura negativa”. Este resultado inclui, no entanto, os resultados actualmente designados por “cultura não significativa”, “cultura mista não significativa” e “cultura polimicrobiana, sugere-se repetição de colheita”.

A ITUACS ocorreu num grupo populacional idoso, em que mais de dois terços dos doentes têm entre 70 e os 99 anos e cerca de um terço tem entre 50 a 69 anos, na sua maioria provenientes do Serviço de Internamento, (reflectindo o tipo de população que caracteriza este Serviço na Instituição, e

também documentado noutros estudos,^{24, 40}) o que poderá estar relacionado com debilidade do sistema imunitário, e caracterizado por um equilíbrio na proporção entre os dois sexos (o que reflecte, por um lado, as diferenças anátomo-funcionais entre os dois géneros mas, também, a incidência de patologias genito-urinárias não bacterianas no homem).^{19, 18, 40, 48, 68} Nas faixas etárias a partir dos 60 anos a incidência de ITU no sexo masculino aumenta consideravelmente, com um pico do número de casos na faixa etária dos 70 aos 79 anos e mais frequente neste género relativamente ao feminino na faixa etária dos 60-69 anos, o que poderá dever-se a hipertrofia da próstata e instrumentação do TU, dados semelhantes a outros estudos.⁴⁸ À excepção da faixa etária mencionada e também entre os 40 a 49 anos, o número de casos foi sempre superior no sexo feminino, relativamente ao sexo masculino.⁴⁸

A maioria destas amostras teve origem nos Serviços de Internamento (105 casos) com um tempo de internamento superior ou igual a 48 horas, as restantes do Serviço de Urgência (7 casos) e da Consulta Externa (3 casos), estes últimos incluídos neste grupo por se tratar de utentes residentes em lares ou Unidades de Cuidados Continuados.

Considerando os dados que acompanhavam as amostras, este grupo populacional é também caracterizado pelo uso de algália (59 casos), sendo, no entanto, de lamentar a ausência de informação em quase um terço dos casos, relativamente à presença deste factor de risco. Tendo em conta o risco elevado de desenvolvimento de ITU associada à algália, este procedimento deve ser alvo de atenta monitorização e retirado sempre que possível.^{24, 31, 69}

Já em relação ao uso de antimicrobianos, em 20 casos a informação foi omitida e em 29 casos é referido o uso, sendo amoxicilina/ácido clavulânico o

antimicrobiano mais prescrito, seguido de ciprofloxacina, meropenem e piperacilina/tazobactam.

O agente etiológico isolado com mais frequência foi *E. coli*, tal como descrito noutros estudos⁴⁸ no entanto, verificou-se que as ITU provocadas por outros agentes Gram negativos tiveram praticamente a mesma proporção e, no total, ITU provocadas por outros agentes foram mais frequentes, tal como referido noutros estudos.^{2, 48}

Ainda neste grupo, os agentes Gram positivos revelam importância ao serem responsáveis por cerca de um terço destas infecções. Entre estes é de realçar a identificação de estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, em duas das cinco estirpes isoladas em ITUACS, representando um total de 40%, uma percentagem elevada para um hospital nesta dimensão. Dos 10 isolados de *Enterococcus* spp, 7 foram identificados como *Enterococcus faecalis* e 3 como *Enterococcus faecium*. Não foram isoladas estirpes resistentes à vancomicina tanto no género *Staphylococcus* como *Enterococcus*.

Em cerca de um quarto das amostras foram isolados e identificados fungos leveduriformes, predominando *Candida albicans*. Embora não tenha sido possível correlacionar estes dados com os dos doentes, estas infecções foram identificadas em casos de diagnóstico prévio de diabetes e/ou uso de algália.⁵⁰

A ITUC ocorreu num grupo populacional idoso, em que 52 casos têm entre 70 e os 99 anos (63,2%), 18 casos entre 50 a 69 anos (21,6%) e apenas 13 casos entre os 20 e os 49 anos (15,2%), o que poderá estar relacionado com a debilidade do sistema imunitário e limitações de hábitos de higiene. É

também caracterizado pela clara predominância do sexo feminino (59 casos) comparativamente ao sexo masculino (24 casos), o que poderá reflectir a predisposição para este tipo de infecção na mulher destas faixas etárias, tendo em conta factores como uropatologias obstrutivas, esvaziamento ineficaz da bexiga por prolapso uterino, má higiene por incontinência fecal e alterações hormonais da menopausa.^{1, 18, 29, 68} Nas faixas etárias entre os 20 e os 39 anos de idade só se verificam casos de ITU no sexo feminino, o que poderá explicar-se pelos factores que predispõem este género a este tipo de infecção, bem como o facto de coincidir com o pico de actividade sexual da mulher.^{45, 60} Tendo todos estes factores em conta, verificou-se que, para todas as faixas etárias, o número de casos no sexo feminino é bastante superior ao do sexo masculino, à excepção das faixas etárias acima dos 80 anos, em que o número de casos é idêntico em ambos os sexos, podendo já ter importância outros factores, nomeadamente hiperplasia da próstata ou instrumentação do TU no homem.^{45, 48, 60}

A proveniência dos casos é homogénea, com 30 casos com origem nos Serviços de Urgência, 24 casos da Consulta Externa, 17 dos Centros de Saúde da área abrangida e 12 casos com origem em Serviços de Internamento, este últimos incluídos neste grupo pelo internamento ter ocorrido num período de tempo inferior a 48 horas.

Considerando os dados que acompanhavam as amostras, este grupo populacional é também caracterizado pelo não uso de algália, sendo, no entanto, de lamentar a ausência de informação em quase dois terços dos casos, relativamente à presença deste factor de risco.

Já em relação ao uso de antimicrobianos, em 40 casos a informação foi omitida e em 13 casos é referido o uso, sendo amoxicilina/ácido clavulânico o antimicrobiano mais prescrito, seguido de ciprofloxacina.

O agente etiológico isolado mais frequentemente foi *E. coli*, tal com descrito noutros estudos.^{1, 42, 54, 68} Ao contrário do que alguns estudos fariam esperar,^{2, 63, 71} a espécie *S. saprophyticus* não foi dos agentes Gram positivos mais frequentemente isolados neste grupo.

A população incluída no grupo das ITUC-PP caracterizou-se por constituir uma população jovem, em que cerca de 80% dos casos em rapazes situaram-se numa faixa etária entre os 0 e os 4 anos de idade, ao passo que, nas raparigas, apenas 50% dos casos se situaram nesta faixa etária, e os outros 50% entre os 5 e os 12 anos de idade. Tal como demonstrado pelos dados obtidos e já documentado noutros estudos, nos rapazes a ITU ocorreu mais cedo.^{13, 47, 72}

Constatou-se uma proporção equilibrada entre os dois géneros com ligeira predominância do sexo feminino, com 14 casos em doentes do sexo masculino para 20 casos do sexo feminino.

As amostras enquadradas neste tipo de população eram, na sua maioria, provenientes do Serviço de Urgência Pediátrica, com 27 casos (79%), seguidos de Consulta Externa de Pediatria, com 6 casos (18%) e do Centro de Saúde com 1 caso (3%).

Considerando os dados que acompanhavam as amostras, este grupo populacional é também caracterizado pelo não uso de algália ou outros

factores de risco, havendo, no entanto, 2 casos de diagnóstico prévio de Refluxo Vesicouretral.^{10, 13}

Já em relação ao uso de antimicrobianos, em 2 casos a informação foi omitida e em 3 casos é referido o uso dos seguintes antimicrobianos: amoxicilina/ácido clavulânico; cefalosporina de 1^a geração e trimetoprim/sulfametoxazol.

Verificou-se uma predominância de *E. coli* como o principal agente uropatogénico,⁹ sendo o responsável por 21 dos casos (61,8%), seguido de *Proteus mirabilis* como o segundo agente mais frequente, isolado em 10 dos casos (29,4%).

Para além destes agentes, identificou-se um caso provocado por *Klebsiella pneumoniae*, um por *Pseudomonas aeruginosa* e um por *Enterococcus faecalis*, estes dois últimos em contexto de diagnóstico prévio de RVU.³⁶

Dos 39 isolados de *E. coli* isolados em ITUACS, 6 estirpes (15,3%) eram produtoras de beta-lactamases de espectro alargado (ESBL), de acordo com as indicações do sistema Vitek2, bem como 5 dos 18 (27,7%) isolados de *Klebsiella pneumoniae*. Estas bactérias são microrganismos multirresistentes⁵⁸ dado que apresentam resistência concomitante pelo menos a três famílias de antimicrobianos. O facto de estas estirpes apresentarem resistência às cefalosporinas de 3^a e 4^a geração e a resistência ser revertida na presença do ácido clavulânico é indicativo da produção de ESBLs do tipo CTX-M ou TEM. Este tipo de beta-lactamases têm sido descritas em estirpes identificadas em hospitais portugueses.^{8, 13, 16, 55} Também nas infecções provenientes da

comunidade (ITUC) se verificou que 6,5% dos 46 isolados de *E. coli* (3 estirpes) eram produtoras de ESBL. Embora tenha sido um valor inferior relativamente ao dados do hospital, não foi possível conhecer os factores predisponentes/causais para o surgimento destas estirpes multirresistentes no contexto do comunidade.^{1, 3, 21, 57, 59} Neste contexto e também no hospitalar, é de lamentar a falta de informação relativa à hospitalização prévia, presença de factores de risco, terapêutica prévia com antimicrobianos, e principalmente, transmissão cruzada destas estirpes entre doentes no mesmo serviço ou entre serviços diferentes e nos lares de acolhimento, situação que permitiria a perpetuação de bactérias multirresistentes nos hospitais e o seu aparecimento na comunidade.

Para todos os grupos de amostras, a frequência dos agentes uropatogénicos variou consoante o sexo. Nas ITUACS observou-se uma predominância de *E. coli* no sexo feminino enquanto que, para o sexo masculino, outros agentes assumiram maior importância.²⁸ Tal facto poderá estar relacionado com o uso de algália, problemas urológicos compatíveis com a idade e obstrução/manipulação do TU, permitindo a um leque mais variado de agentes mais agressivos o estabelecimento de ITU,^{29, 31} tendo já sido referido por outros estudos que os agentes uropatogénicos para além de *E. coli* são mais comuns quando associados a ITU complicadas.^{2, 31, 50, 68} Também nas ITUC, *E. coli* foi o agente responsável pela maioria dos casos no sexo feminino, no entanto, para o sexo masculino, outros agentes para além de *E. coli*, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp e *Enterococcus* spp, assumiram maior importância. Este facto poderá explicar-se tendo em conta

que, normalmente, uma ITU no homem é classificada como complicada,^{8, 44} ou seja, as bactérias terão de ter capacidade de ultrapassar barreiras fisiológicas que tornam o homem menos susceptível a este tipo de infecção (comprimento da uretra, distância da uretra ao ânus, ambiente mais seco em volta da uretra, actividade antibacteriana do fluido prostático, entre outros factores),^{28, 29} assim, bactérias com capacidade de provocar ITU no homem possuem mais factores de virulência, sendo naturalmente mais agressivas e resistentes a antimicrobianos,^{29, 31, 68} e, assim outros agentes uropatogénicos são mais comuns quando associados a este tipo de ITU,^{2, 31, 50, 68} como verificado pelos dados obtidos no estudo. De referir, também, que embora só tenham sido detectados 6 isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, que representam apenas 5,13% do total de isolados neste grupo de amostras, a sua importância deve ser tida em conta, tendo sido apontada, por diversos estudos, como um agente patogénico oportunista emergente no contexto das ITU adquiridas na comunidade.¹⁷ Já nas ITUC-PP, embora *E. coli* seja o principal agente responsável em ambos os sexos, *Proteus mirabilis* assume maior importância no sexo masculino. Este dado poderá ser explicado pelo facto de que na criança do sexo masculino, a ITU poder estar relacionada com factores “facilitadores” de infecção, como alterações estruturais/funcionais, permitindo o estabelecimento de infecção a um leque de agentes com factores de virulência mais agressivos e mais resistentes aos antimicrobianos,^{31,68} e, deste modo, outros agentes uropatogénicos são mais comuns quando associados a ITU complicadas,^{2, 31, 50, 68} tal como demonstram os dados obtidos.

Apesar da dimensão do estudo, os resultados de percentagens de resistência obtidos são preocupantes, dado que as referentes aos antimicrobianos mais utilizados no tratamento deste tipo de infecções são elevadas e com valores diferentes de outros autores.

Em contexto de ITUACS, enquanto que Neto *et al.*⁴⁸ apontam percentagens de resistência de *E. coli* à ciprofloxacina de cerca de 22% e Bean *et al.*⁸ indicam, para o mesmo agente etiológico, percentagens gerais de resistência à ciprofloxacina na ordem dos 10 a 23% e de 12 a 21% para amoxicilina/ácido clavulânico, os valores obtidos de percentagens de resistência para este agente etiológico foram de 38,5% para ciprofloxacina e 25,6% para amoxicilina/ácido clavulânico.

No que concerne às ITUC, os resultados obtidos também não são concordantes com os de outros estudos, verificando-se um aumento significativo da resistência ao trimetoprim/sulfametoxazol quando comparado com as ITUACS (43,5% versus 25,6%), indicativo da maior prescrição deste antibiótico na comunidade. Ainda neste contexto, Rolo *et al.*⁶⁰ indicam valores de percentagem de resistência de *E. coli* para os antibióticos amoxicilina/ácido clavulânico e ciprofloxacina de 2 a 9%, trimetoprim/sulfametoxazol de 14% a 27% e nitrofurantoína de 1 a 6% e Silva *et al.*⁶³ apresentam valores de percentagem de resistência inferiores a 10% para amoxicilina/ácido clavulânico, ciprofloxacina e nitrofurantoína e inferiores a 25% para trimetoprim/sulfametoxazol. Para trimetoprim/sulfametoxazol, ciprofloxacina e amoxicilina/ácido clavulânico, os dados obtidos foram bastante diferentes, com percentagens de resistência de 43,5%, 28,3% e 15,3%, respectivamente. Para

nitrofurantoína o valor de percentagem de resistência de 6,5% coincide com o apresentado por ambos os estudos.

Embora a terapêutica antimicrobiana empírica deva ser protelada até estarem disponíveis os resultados da urocultura, com identificação do agente e respectiva susceptibilidade aos antimicrobianos, dada a situação aguda da patologia, a terapêutica empírica é a preferida, devendo a sua escolha ser reavaliada após o conhecimento dos resultados, promovendo o uso adequado e racional dos antimicrobianos, de forma a evitar a selecção de fenómenos de multirresistência.^{1, 6, 19, 43, 50, 61, 63}

Em todos os agentes uropatogénicos isolados em ITUACS, as percentagens de resistência aos antimicrobianos mais frequentemente prescritos são elevadas, variando de 25,6% (*E. coli*) a 55,6% (*K. pneumoniae*) para amoxicilina/ácido clavulânico e 37,5% (*P. mirabilis*) a 55,6% (*K. pneumoniae*) para ciprofloxacina – excepção ao valor de 6,3% nos isolados de *P. aeruginosa*. Assim, para os antimicrobianos mais prescritos (amoxicilina/ácido clavulânico e ciprofloxacina) as taxas de resistência são superiores ao limite recomendado para a sua utilização, o tratamento antimicrobiano deste tipo de ITU, principalmente em meio hospitalar, deverá ser alvo de correcção, evitando o uso de fluoroquinolonas, devido às elevadas percentagens de resistência e, também, pela importância de reservar o seu uso em doenças infecciosas de maior gravidade.^{15, 49, 54} Os carbapenemos e aminoglicósidos foram os antibióticos que se mostraram mais eficazes para as estirpes encontradas nas ITUACS, no entanto, pelas mesmas razões assinaladas anteriormente, não deverão ser recomendados no tratamento deste tipo de infecções, embora tenha sido referido noutros estudos.⁸

A reformulação do esquema de terapia antimicrobiana da ITUACS reveste-se de especial importância se tivermos presente que, muitas vezes, a abordagem empírica e baseada na frequência dos agentes uropatogênicos, bem como nas taxas regionais de resistência aos antimicrobianos e no quadro clínico de cada doente é preferida e, no caso de ser inapropriada, poderá estar relacionada com o desenvolvimento de um quadro de sépsis de ponto de partida urinário.⁶

Tendo em conta o esquema de tratamento recomendado para ITUC e que um antimicrobiano empírico de 1ª linha só deve ser utilizado em áreas onde a taxa de resistência é inferior a 10-20%,^{6, 28, 41} os dados obtidos para este grupo revelam elevadas percentagens de resistência quer para trimetoprim/sulfametoxazol, quer para fluoroquinolonas,^{4, 8, 34, 42, 53, 63} mas não para nitrofurantoína⁸ (à excepção de outros agentes para além de *E. coli*).²⁸ Para antimicrobianos beta-lactâmicos observam-se elevadas percentagens de resistência, atingindo 15,3% a 50,0% para amoxicilina/ácido clavulânico, superior a 20% para cefalosporinas (à excepção de cefotaxime), ainda inferior a 20% para aminoglicósidos e resistências praticamente inexistentes para carbapenemos (exceptuando no casos de *Staphylococcus* spp, com percentagens de resistência ao imipenem de 42,9%). Para agentes uropatogênicos Gram positivos está descrito o tratamento com beta-lactâmico e/ou associação com aminoglicósido,^{28, 65} que, segundo os dados obtidos, será eficaz.

A elevada resistência obtida para amoxicilina/ácido clavulânico neste grupo poderá dever-se quer ao facto de ser frequentemente prescrito, quer também devido à duração do esquema terapêutico, o maior número de dias de

tratamento poderá traduzir-se numa menor adesão e dificuldade de cumprimento.¹⁹

Por outro lado, a elevada resistência ao trimetoprim/sulfametoxazol poderá ser devida ao facto de grande parte das amostras deste grupo (30 casos (36,1%) com origem nos Serviços de Urgência, 24 casos (28,9%) da Consulta Externa e 12 casos (14,5%) dos Serviços de Internamento) ser proveniente de doentes que atendem os serviços de ambulatório da Instituição, podendo elevar a resistência real na comunidade, devendo esta situação ser investigada.⁴² Estão, no entanto, já descritas, em Portugal, taxas de resistência a este antimicrobiano acima dos 20%, o que poderá inviabilizar a sua utilização.^{6, 19, 28, 41}

Visto que para os antimicrobianos mais prescritos (amoxicilina/ácido clavulânico e ciprofloxacina) as taxas de resistência são superiores ao limite recomendado para a sua utilização, o tratamento antimicrobiano deste tipo de ITU deverá ser alvo de correcção, evitando também o uso de trimetoprim/sulfametoxazol^{4, 12, 21, 33} e fluoroquinolonas, ambos pelas elevadas percentagens de resistência e este último pela importância de reservar o seu uso em doenças infecciosas de maior gravidade.^{4, 21, 33, 41, 43, 49, 51, 54, 63} A elevada resistência às fluoroquinolonas poderá ser explicada pelo elevado consumo deste antimicrobiano no nosso país.^{33, 34}

A utilização da nitrofurantoína⁵ poderia ser recomendada no entanto, deve ter-se presente a sua ineficácia face a *P. mirabilis* e *K. pneumoniae*, agentes uropatogénicos frequentes, bem como os seus efeitos adversos e toxicidade e, também, o facto deste antimicrobiano não atingir concentrações viáveis nos doentes do sexo masculino).^{17, 28, 41, 43, 51, 53, 60}

A alternativa possível será o uso de fosfomicina-trometamol, antimicrobiano descrito no tratamento de ITU não complicadas, com baixas percentagens de resistência, segundo dados referenciados^{21, 32, 51, 52, 58, 60, 63} e que não foi possível englobar neste estudo.

Não esquecer, também, que os resultados obtidos para ITUC baseiam-se em resultados de doentes que fizeram análises, correndo o risco de se elevar falsamente as percentagens de resistência⁴² pois, por se tratar de uma infecção aguda, o usual é a prescrição de terapêutica antimicrobiana empírica e sem identificação prévia do microrganismo, sendo importante uma terapêutica antimicrobiana empírica acertada.^{14, 43, 54} Se estes doentes fizeram análises, há a hipótese da infecção ser refractária ao tratamento^{5, 41} e, por outro lado, os doentes que responderam à terapêutica empírica (preferida, nestes casos) e, teoricamente, terão ITU provocadas por agentes sensíveis, não chegaram a fazer análises, não fazendo parte do estudo e aumentando, deste modo, as taxas de resistência.⁵³

Observando os dados obtidos para ITUC-PP e tendo em conta o esquema de tratamento recomendado para este tipo de ITU e que um antimicrobiano só deve ser utilizado em áreas onde a taxa de resistência é inferior a 10-20%,^{6, 28} os dados obtidos revelam elevadas percentagens de resistência quer para trimetoprim/sulfametoxazol,^{9, 33, 35} quer para amoxicilina/ácido clavulânico, (ao contrário do demonstrado por outros estudos⁹) mas não para nitrofurantoína (à excepção de outros agentes para além de *E. coli*), devendo, no entanto, ter-se em conta o seu uso condicionado neste tipo de população.²⁸

Para antimicrobianos beta-lactâmicos observaram-se percentagens de resistência perto do limiar de 20% para cefalosporinas (sendo *Proteus mirabilis* o agente mais resistente a este grupo) e percentagens praticamente inexistentes para aminoglicósidos e carbapenemos.

O uso generalizado de beta-lactâmicos na população pediátrica, para tratamento de otite média e faringite também poderá estar na origem do aumento das percentagens de resistência a este grupo de antimicrobianos.⁵⁶

No caso dos antimicrobianos mais prescritos, as taxas de resistência para trimetoprim/sulfametoxazol³⁶ e amoxicilina/ácido clavulânico situam-se perto do limite recomendado para a sua utilização. Assim, o tratamento antimicrobiano deste tipo de ITU deverá ser alvo de atenção, tendo em conta que os aminoglicósidos são os antimicrobianos testados mais eficazes e com menores percentagens de resistência,⁹ estando o seu uso indicado apenas no tratamento de ITU simples como terapêutica parentérica, em dose única, em caso de suspeita de fraca adesão à terapêutica.^{28, 46}

Para os casos em que a profilaxia antimicrobiana é necessária (casos em que é necessária a manutenção de determinadas concentrações de antimicrobianos na bexiga, de forma a prevenir a multiplicação bacteriana, por exemplo RUV, bexiga neurogénica) deve ter-se em conta que o seu uso poderá levar ao desenvolvimento de resistências, nomeadamente ao nível da flora entérica e da orofaringe, sendo aconselhada precaução.^{20, 46, 64}

O facto do agente etiológico mais frequente ser *E. coli* vai determinar a escolha da terapêutica empírica, no entanto, como nenhum antimicrobiano garante a cobertura total de todos os possíveis agentes, poderá ter de se recorrer a associações de antimicrobianos, mediante o caso clínico.⁸

Comparando as taxas de resistência aos antimicrobianos mais frequentemente prescritos, verificou-se, para todos os agentes isolados, valores mais elevados nas estirpes do grupo ITUACS, relativamente aos outros dois grupos de amostras, tal como descrito por outros estudos.^{6, 8} Excepção nos isolados de *E. coli*, com taxas de resistência a amoxicilina/ácido clavulânico mais elevadas na população pediátrica da comunidade que na população adulta, facto que poderá explicar-se, como referido acima, pelo uso generalizado de beta-lactâmicos, para tratamento de otite média e faringite naquela população.⁵⁶ Outra excepção foi a taxa de resistência mais elevada frente a amoxicilina/ácido clavulânico nos isolados de *Proteus mirabilis* do grupo ITUC em comparação com os de ITUACS. Esta taxa elevada deve-se ao facto do número total de isolados de *Proteus mirabilis* ser de apenas 2 no grupo ITUC, face a 8 no grupo ITUACS. Para este agente foram ainda detectadas percentagens de resistência às cefalosporinas de 3^a e 4^a geração na ordem dos 20%, contrariamente às percentagens inexistentes de resistência a estes antimicrobianos nos outros grupos. Relativamente aos isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, as percentagens de resistência às cefalosporinas de 3^a e 4^a gerações são muito superiores para ITUC (33,3% e 50,0%, respectivamente) do que para ITUACS (18,8% e 12,5%, respectivamente). No entanto, se atendermos ao número de casos (6 em ITUC versus 16 em ITUACS) vemos que os resultados em percentagem reflectem a diferença entre o número de isolados nos dois grupos.

Mesmo tendo em conta que os resultados obtidos para as taxas de resistência aos antimicrobianos se baseiam em resultados de doentes que

fizeram análises e, portanto, correndo o risco de serem falsamente elevadas,⁴² os dados obtidos sugerem a importância de serem feitas alterações às terapêuticas antimicrobianas mais frequentemente prescritas e que, segundo este estudo, se revelarão ineficazes, bem como a importância da implementação de um sistema eficaz de registo e monitorização da resistência aos antimicrobianos.

6. CONCLUSÕES

Durante o período de 6 meses de recolha de dados, foram incluídas neste estudo 594 amostras. Por falta de registos no Serviço, não foi possível determinar a quantidade de amostras rejeitadas nem quais os motivos de rejeição, não sendo possível inferir quanto ao cumprimento dos protocolos de colheita e transporte. Em 60,9% foi dado o resultado de “cultura negativa”. Este resultado inclui, no entanto, os resultados actualmente designados por “cultura não significativa”, “cultura mista não significativa” e “cultura polimicrobiana, sugere-se repetição de colheita”. Deste modo, não foi possível determinar a quantidade de amostras, por exemplo, contaminadas nem inferir quanto ao cumprimento dos protocolos de colheita e transporte.

Para todos os grupos de amostras, confirmou-se a predominância de ocorrência de ITU no sexo feminino, embora, à medida que a idade aumenta, a importância deste factor comece a ser menor, tornando-se mais importantes patologias não bacterianas no homem e/ou instrumentação do tracto urinário.

Na população pediátrica confirmou-se a ocorrência de infecção do tracto urinário numa idade mais precoce nos rapazes que nas raparigas, o que poderá estar relacionado com má higiene do prepúcio.

Relativamente aos agentes etiológicos, *E. coli* foi o agente uropatogénico mais frequentemente isolado em todos os grupos e o

conhecimento do seu perfil de sensibilidade aos antimicrobianos poderá ser importante na escolha de terapia antimicrobiana empírica. No entanto, em contexto de infecções do tracto urinário associadas aos cuidados de saúde, outros agentes para além de *E. coli* foram, no total, mais frequentes, assumindo particular relevância no sexo masculino, bem como em contexto das infecções do tracto urinário na população pediátrica, em que *P. mirabilis* assume particular relevância no sexo masculino. O conhecimento da probabilidade de ocorrência de outros agentes uropatogénicos para além de *E. coli* terá implicações directas na escolha da terapia empírica que, como referido anteriormente, pode ser escolhida tendo em conta o agente mais prevalente.

Em relação às percentagens de resistência aos antimicrobianos, os dados obtidos revelam que os antimicrobianos mais frequentemente prescritos devem ser alvo de correcção, já que os valores determinados são muito superiores aos recomendados como limite de utilização e, no que concerne à terapêutica antimicrobiana recomendada para cada tipo de infecção do tracto urinário, os valores obtidos revelam a urgência da sua correcção e monitorização.

Antes da instituição da terapêutica o clínico deverá ser conhecedor da etiologia e da frequência de resistência aos principais antimicrobianos recomendados para o tratamento das infecções do tracto urinário na região.

No caso das infecções do tracto urinário adquiridas em contexto da comunidade e/ou não complicadas, a fosfomicina-trometamol, que requer

apenas uma toma, ou a nitrofurantoína, poderão ainda ser consideradas como boas alternativas.

Nas infecções do tracto urinário associadas aos cuidados de saúde e/ou complicadas o tratamento deve ser ponderado tendo em conta a história clínica do doente.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Tendo em conta os resultados obtidos, sugere-se, para trabalho futuro:

- Continuação da monitorização e registo de dados relativamente às ITU nesta região, promovendo o adequado e necessário fornecimento de informação clínica ao laboratório;
- Prosseguimento da monitorização dos agentes etiológicos responsáveis pelas ITU nesta região, bem como da sua susceptibilidade aos antimicrobianos utilizados;
- Verificação sistemática da adequação dos antimicrobianos prescritos relativamente aos antimicrobianos recomendados tendo em contas as taxas regionais de resistência;
- Observação e detecção de taxas de resistência que inviabilizem a utilização de determinado antimicrobiano;
- Detecção, monitorização e investigação de estirpes multirresistentes no contexto de ITUACS e, principalmente, em ITUC, evitando a criação de um potencial reservatório de estirpes multirresistentes no contexto de infecções da comunidade;

- Comparação dos mesmos resultados ao longo do tempo, permitindo a análise das alterações que poderão ocorrer.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akram, M., Mohammed, S., Khan, A. U. 2007. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 6: 4-10.
2. Almeida, M.C., Simões, M.J.S., Raddi, M. S. G. 2007. Ocorrência de infecção urinária em pacientes de um hospital universitário. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* 28: 215-219.
3. Arpin, C., Dubois, V., Maugein, J., Jullin, J., Dutilh, B., Brochet, J-P, Larribet, G., Fischer, I., Quentin, C. 2005. Clinical and molecular analysis of extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteria in the community setting. *Journal of Clinical Microbiology* 43: 5048-5054.
4. Aypak, C., Altunsoy, A., Düzgün, N. 2009. Empiric antibiotic therapy in acute uncomplicated urinary tract infections and fluoroquinolone resistance: a prospective observational study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 8: 27-33.
5. Baerheim, A. 2001. Empirical treatment of uncomplicated cystitis: keep it simple. *British Medical Journal* 323: 1197-1198.

6. Bail, L., Íto, C.A.S., Esmerino, L.A. 2006. Infecção do tracto urinário: comparação entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. *Revista Brasileira de Análises Clínicas* 38: 51-56.

7. Barroso, H., Freitas-Vieira, A., Lito, L.M., Cristino, J.M., Salgado, M.J., Neto, H.F., Sousa, J.C., Soveral, G., Moura, T., Duarte, A. 2000. Survey of *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum b-lactamases at a Portuguese hospital: TEM-10 as the endemic enzyme. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 45: 611-616

8. Bean, D.C., Krahe, D., Wareham, D.W. 2008. Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates, London 2005-2006. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 7: 13-16.

9. Bouza, J.M.E., Sangrador, C.O., Grupo Investigador del Proyecto. 2007. Perfil etiológico de las infecciones urinarias y patrón de sensibilidad de los uropatógenos. *Anales de Pediatría (Barcelona, Spain)* 67: 461-468.

10. Blumenthal, I. 2005. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Journal of Postgraduate Medicine* 82: 31-35.

11. Brizio A., Vasco S., Gonçalves A.R., Lito L.M., Cristino J.M., Salgado M.J., Duarte A. 2006. Survey of extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* isolates from a Portuguese hospital and characterization of a novel class 1 integron (In60A) carrying the *bla*CTX-M-9 gene. *International Journal of Antimicrobial Agents* 28:320-324

12. Butler, C.C., Hillier, S., Roberts, Z., Dunstan, F., Howard, A., Palmer, S. 2006. Antibiotic-resistance infections in primary care are symptomatic for longer and increase workload: outcomes for patients with *E. coli* UTIs. *British Journal of General Practice*. 56: 686-692.

13. Campos, T., Mendes, P., Maio, J. 2006. Infecção urinária na criança. *Acta Urológica* 23: 19-23.

14. Car, J. 2006. Urinary tract infections in women: diagnosis and management in primary care. *British Medical Journal* 332: 94-97.

15. Cardoso, O., Alves, A.F., Leitão, R. 2007. Surveillance of antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from a central hospital in Portugal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* doi:10.1093/jac/dkm214

- 16.** Conceição, T., Brizio, A., Duarte, A., Lito, L.M., Cristino, J.M., Salgado, M.J. 2005. First description of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* in Portugal. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49: 477-478.
- 17.** Correia, C., Costa, E., Peres, A., Alves, M., Pombo, G., Estevinho, L. 2007. Etiologia das infecções do tracto urinário e sua susceptibilidade aos antimicrobianos. *Acta Médica Portuguesa* 20: 543-549.
- 18.** Costa, L., Príncipe, P. 2005. Infecção do tracto urinário. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* 21: 219-225.
- 19.** Costa, M.C., Pereira, P.M., Bolotinha, C., Ferreira, A., Cardoso, R., Monteiro, C., Gomes, C.F., Gomes, J.F. 2009. Frequência e susceptibilidade bacteriana em infecções urinária – dados de um laboratório de Lisboa, parte II. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde* 6: 87-103.
- 20.** Costers, M., Van Damme-Lombaerts, R., Levtchenko, Bogaert, G. Antibiotic prophylaxis for children with primary vesicoureteral reflux: where do we stand today? doi: 10.1155/2008/217805
- 21.** de Cueto, M., Hernández, J.R., López-Cerero, L., Morillo, C., Pascual, A. 2006. Actividad de fosfomicina sobre cepas de *Escherichia coli* y

- Klebsiella pneumoniae* produtoras de betalactamasas de espectro extendido. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica* 24: 613-616.
- 22.** Doern, G.V., Brueggmann, A.B., Perla, R., Daly, J., Halkias, D., Jones, R.N., Saubolle, M.A. 1997. Multicenter laboratory evaluation of the bioMerieux Vitek antimicrobial susceptibility testing system with 11 antimicrobial agents versus members of the family *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Clinical Microbiology* 35: 2115-2119.
- 23.** Donnenberg, M.S., Whittam, T.S. 2001. Pathogenesis and evolution of virulence in enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *The Journal of Clinical Investigation* 107: 539-548.
- 24.** Dória, M.C., Barros, F., Vicente, A.V., Araújo, J.L. 2007. Incidência da infecção do tracto urinário em doentes com cateter vesical numa enfermaria de Medicina. *Medicina Interna – Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna* 14: 12-15.
- 25.** Funke, G., Funke-Kissling, P. 2004. Evaluation of the new VITEK 2 card for identification of clinically relevant gram-negative rods. *Journal of Clinical Microbiology* 42: 4067-4071.

- 26.** Funke, G., Funke-Kissling, P. 2005. Performance of the new VITEK 2 GP card for identification of medically relevant Gram-positive cocci in a routine clinical laboratory. *Journal of Clinical Microbiology* 43: 84-88.
- 27.** Gillespie, S., Bamford, K. 2003. Urinary and genital infections. In V. Noyes (ed) *Medical Microbiology & Infection at a Glance*. Blackwell Publishing, Malden, Massachusetts, pp. 100-101.
- 28.** Grabe, M., Bishop, M. C., Bjerklund-Johansen, T. E., Botto, H., Çek, M., Lobel, B., Naber, K. G., Palou, J., Tenke, P. 2008. Guidelines on the Management of Urinary and Male Genital Tract Infections, European Association of Urology. [Online] http://www.uroweb.org/fileadmin/user_upload/Guidelines/The%20Management%20of%20Male%20Urinary%20and%20Genital%20Tract%20Infections.pdf
- 29.** Hooton, T.M. 2000. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 46: 1-7.
- 30.** Informação mencionada no *website* do Hospital do Litoral Alentejano: <http://www.hlalentejano.min-saude.pt>
- 31.** Jacobsen, S.M., Stickler, D.J., Mobley, H.L.T., Shirliff, M.E. 2008. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to

- Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Clinical Microbiology Reviews* 21: 26-59.
- 32.**Jancel, T., Dudas, V. 2002. Management of uncomplicated urinary tract infections. *Western Journal of Medicine* 176: 51-55
- 33.**Kahlmeter, G. 2003. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO SENS Project. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 51: 69-76.
- 34.**Kahlmeter, G. 2003. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO SENS study. *International Journal of Antimicrobial Agents* 22: S49-S52.
- 35.**Kwan, C.W., Onyett, H. 2008. Community-acquired urinary tract pathogens and their resistance patterns in hospitalized children in southeastern Ontario between 2002 and 2006. *Paediatrics & Child Health* 13: 759-762.
- 36.**Ladhani, S., Gransden, W. 2003. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Archives of Disease in Childhood* 88: 444-445.

- 37.**Laupland, K.B., Bagshaw, S.M., Gregson, D.B., Kirkpatrick, A.W., Ross, T., Church, D.L. 2005. Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. *Critical Care* 9: R60-R65.
- 38.**MacLowry, J.D., Jaqua, M.J., Selepak, S.T. 1970. Detailed methodology and implementation of a semi-automated serial dilution microtechnique for antimicrobial susceptibility testing. *Applied Microbiology* 20: 46-53.
- 39.**Magalit, S. L., Gler, M. T. S., Tupasi, T. E. 2004. Increasing antimicrobial resistance patterns of community and nosocomial pathogens in Makati Medical Center. *Philippine Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 33: 143-148
- 40.**Marques, M., Araújo, F., Ducla-Soares, J.L. 2005. Infecções e antibioterapia num serviço de medicina. *Medicina Interna – Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna* 12: 203-208.
- 41.**Mclsaac, W.J., Mazzulli, T., Permaul, J., Moineddin, R., Low, D.E. 2006. Community-acquired antibiotic resistance in urinary isolates from adult women in Canada. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* 17: 337-340.
- 42.**Mclsaac, W.J., Mazzulli, T., Moineddin, R., Raboud, J. 2004. Uropathogen antibiotic resistance in adult women presenting to family

- physicians with acute uncomplicated cystitis. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* 15: 266-270.
- 43.** McIsaac, W.J., Prakash, P., Ross, S. 2008. The management of acute uncomplicated cystitis in adult women by family physicians in Canada. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* 19: 287-293.
- 44.** Mendes, A.P. 2007. Infecções não complicadas do tracto urinário. *Boletim do Centro de Informação do Medicamento Maio/Junho 2007*: 3-4.
- 45.** Mendo, A., Antunes, J., Costa, M.C., Pereira, P.M., Monteiro, C., Gomes, C.F., Gomes, J.F. 2008. Frequência de infecções urinárias em ambulatório – dados de um laboratório de Lisboa, parte I. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde* 5: 216-223.
- 46.** Mori, R., Lakhanpaul, M., Verrier-Jones, K. 2007. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *British Medical Journal* 335: 395-397.
- 47.** Nadi, H.M., Shalan, Y.A.F., Al-Qatan, H.Y.A., Alotaibi, S. 2006. Urinary tract infection in boys less than five years of age: a general pediatric perspective. *Kuwait Medical Journal* 38: 220-225.

48. Neto, J.A.D., Silva, L.D.M., Martins, A.C.P., Tiraboschi, R.B., Domingos, A.L.A., Suaid, H.J., Tucci Jr, S., Cologna, A.J. 2003. Infecção urinária comunitária: etiologia e sensibilidade bacteriana. *Acta Cirúrgica Brasileira* 18: 36-38.
49. Nickel, J.C. 2007. Urinary tract infections and resistant bacteria. *Reviews in Urology* 9: 78-80.
50. Nicolle, L.E. 2005. Complicated urinary tract infections in adults. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* 16: 349-360.
51. Nicolle, L., Anderson, P.A.M., Conly, J., Mainprize, T.C., Meuser, J., Nickel, C., Senikas, V.M., Zhanel, G.G. 2006. Uncomplicated urinary tract infection in women. *Canadian Family Physician* 52: 612-618.
52. Nilsson, A.I., Berg, O.G., Aspevall, O., Kahlmeter, G., Andersson, D.I. 2003. Biological costs and mechanisms of fosfomicin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47: 2850-2858.
53. Olson, R.P., Harrell, L.J., Kaye, K.S. 2009. Antibiotic resistance in urinary isolates of *Escherichia coli* from college women with urinary tract infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 53: 1285-1286.

54. Orrett, F.A., Davis, G.K. 2006. A comparison of antimicrobial susceptibility profile of urinary pathogens for the years 1999-2003. *West Indian Medical Journal* 55: 95-99.
55. Perez, F., Endimiani, A., Hujer, K.M., Bonomo, R.A. 2007. The continuing challenge of ESBLs. *Current Opinion in Pharmacology* 7: 459-469.
56. Prais, D., Straussberg, R., Avitzur, Y., Nussinovitch, M., Harel, L., Amir, J. 2003. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Archives of Disease in Childhood* 88: 215-218.
57. Real, L.A. 2005. The community-wide dilemma of hospital-acquired drug resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102: 2683-2684.
58. Rodríguez-Baño, J., Alcalá, J.C., Cisneros, J.M., Grill, F., Oliver, A., Horcajada, J.P., Tórtola, T., Mirelis, B., Navarro, G., Cuenca, M., Esteve, M., Peña, C., Llamas, A.C., Cantón, R., Pascual, A. 2008. Community infections caused by extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Archives of Internal Medicine* 168: 1897-1902.

- 59.** Rodríguez-Baño, J., Navarro, M.D., Romero, L., Martínez-Martínez, L., Muniain, M.A., Perea, E.J., Pérez-Cano, R., Pascual, A. 2004. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *Journal of Clinical Microbiology* 42: 1089-1094.
- 60.** Rolo, F., Parada, Moreira, P. 2006. Guia de Prática Clínica – Cistite não complicada na mulher. Associação Portuguesa de Urologia. [Online] <http://www.apurologia.pt/pdfs/Guia-cistite.pdf>
- 61.** Sande-Bruinsma, N., Grundmann, H., Verloo, D., Tiemersma, E., Monen, J., Goosens, H., Ferech, M., European Antimicrobial Resistance Surveillance System, European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Groups. 2008. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerging Infectious Diseases* 14: 1722-1730.
- 62.** Shetty, N., Hill, G., Ridgway, G.L. 1998. The Vitek analyser for routine bacterial identification and susceptibility testing: protocols, problems and pitfalls. *Journal of Clinical Pathology* 51: 316-323.
- 63.** Silva, A., Machado, P., Rodrigues, V., Duarte, A. 2008. Bactérias uropatogénicas identificadas de cistites não complicadas de mulheres na comunidade. *Acta Urológica* 25: 9-14.

- 64.** Song, S-H, Kim, K.S. 2008. Antibiotic prophylaxis in pediatric urology. Indian Journal of Urology 24: 145-149.
- 65.** Sood, S., Malhotra, M., Das, B.K., Kapil, A. 2008. Enterococcal infections & antimicrobial resistance. The Indian Journal of Medical Research 128: 111-121.
- 66.** Spanu, T., Sanguinetti, M., Tumbarello, M., D'Inzeo, T., Fiori, B., Posteraro, B., Santangelo, R., Cauda, R., Fadda, G. 2006. Evaluation of the new VITEK 2 extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) test for rapid detection of ESBL production in *Enterobacteriaceae* Isolates. Journal of Clinical Microbiology 44: 3257-3262.
- 67.** Stamm, W.E. 2006. Host-pathogen interactions in community-acquired urinary tract infections. Transactions of the American Clinical and Climatological Association 117: 75-84.
- 68.** Tabibian, J.H., Gornbein, J., Heidari, A., Dien, S.L., Lau, V.H., Chahal, P., Churchill, B.M., Haake, D.A. 2008. Uropathogens and host characteristics 46: 3980-3986.
- 69.** Tenke, P., Kovacs, B., Johansen, T.E.B., Matsumoto, T., Tambyah, P.A., Naber, K.G. 2008. European and Asian Guidelines on management and

prevention of catheter-associated urinary tract infections. International Journal of Antimicrobial Agents 31S: S68-S78.

70.Wallet, F., Loïez, C., Renaux, E., Lemaitre, N., Courcol, R.J. 2005. Performances of VITEK 2 colorimetric cards for identification of Gram-positive and Gram-negative bacteria. Journal of Clinical Microbiology 43: 4402-4406.

71.Widerström, M., Wiström, J., Ferry, S., Karlsson, C., Monsen, T. 2007. Molecular Epidemiology of *Staphylococcus saprophyticus* isolated from women with uncomplicated community-acquired urinary tract infection. Journal of Clinical Microbiology 45: 1561-1564.

72.Zorc, J.J., Kiddoo, D.A., Shaw, K.N. 2005. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. Clinical Microbiology Reviews 18: 417-422.