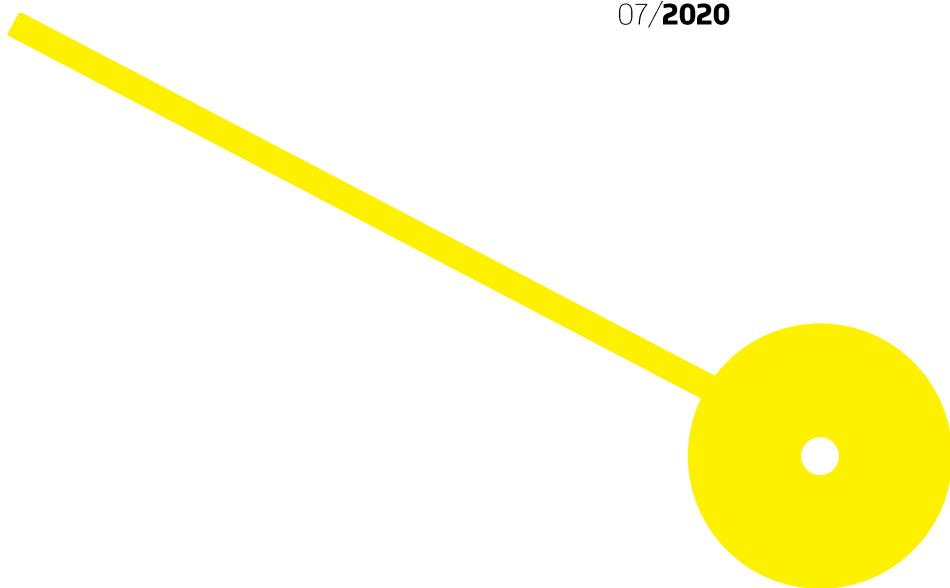




Agentes etiológicos de infeções urinárias em ambulatório e suscetibilidade aos antibióticos

Ana Isabel Ferreira Branco

07/2020





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**

**Agentes etiológicos de infeções urinárias em ambulatório e suscetibilidade aos
antibacterianos**

Autora

Ana Isabel Ferreira Branco

Orientador

Professor Especialista | Maria Manuela Amorim Silva e Sousa | Escola Superior de Saúde do
Politécnico do Porto

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em **Análises Clínicas e Saúde Pública – Área de Especialização em Microbiologia e Saúde Pública** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

À minha orientadora e coordenadora do Mestrado em Análises Clínicas e Saúde Pública, Professora Doutora Maria Manuela Amorim Silva e Sousa por todo o apoio, supervisão, disponibilidade, simpatia que sempre demonstrou, não só ao longo da realização da Dissertação, mas desde o início do Mestrado. Agradeço sobretudo à sua exigência, sugestões, o seu rigor científico, fazendo sempre que eu procurasse o melhor caminho. O meu sincero obrigada pelo empenho e horas de dedicação cedidas a este projeto.

Ao Dr. Mário João Pereira Sequeira Santos, Médico Patologista Clínico, pelo apoio, simpatia, disponibilidade, orientação e fornecimento dos dados para a realização da Dissertação de Mestrado, sem esses resultados não seria possível realizar este projeto. Agradeço as horas despendidas a este trabalho. O meu muito obrigada por ter me ajudado neste novo desafio.

À Dra. Sofia Amorim Alves Botelho Moniz, Especialista em Análises Clínicas, agradeço a orientação, disponibilidade, simpatia e fornecimento dos dados para a realização da Dissertação de Mestrado. O meu obrigada pelas horas despendidas a este projeto.

A todos os Professores e Palestrantes do Mestrado que possibilitaram a aquisição de novos conhecimentos que também auxiliaram na realização deste trabalho. Um agradecimento especial à Professora Doutora Sandra Marlene Silva Mota, pela sua supervisão, rigor científico, disponibilidade e simpatia, que foi imprescindível para a realização deste trabalho.

Agradeço a todas as pessoas extraordinárias com que me cruzei durante estes 2 anos que me marcaram, especialmente aos colegas do Mestrado. Nos convívios à hora de almoço e por serem indiscutivelmente amigos!

Aos meus amigos a grande paciência de me ouvirem falar na Dissertação e devo vários pedidos de desculpa por faltar a alguns dos nossos convívios.

À minha irmã pelo amor, compreensão, e a toda ajuda que me deu para a realização desta Dissertação. Sem ela teria sido mais difícil ultrapassar algumas barreiras que surgiram.

Aos meus pais, pelo carinho, amor e compreensão, e sobretudo pela educação e valores que permitiram o percurso de vida que tenho traçado. Um agradecimento especial aos meus pais, porque sem eles não teria sido possível a concretização deste Mestrado, pelo que serei eternamente grata.

Resumo

As infecções do trato urinário (ITU) são das infecções mais frequentes na comunidade, sendo a *Escherichia coli* o principal agente etiológico. Em todo o Mundo ocorrem cerca de 150 milhões de episódios ITU, sendo responsáveis por 15% dos antibióticos prescritos em ambulatório.

Com o objetivo de caracterizar os agentes etiológicos das infecções urinárias e o seu perfil de resistência aos antibióticos foi realizado um estudo descritivo transversal, sendo obtidos resultados de exames bacteriológicos de urina positivos de um laboratório privado de Análises Clínicas de prestação de serviços à comunidade, durante o período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017.

Registaram-se 59273 exames bacteriológicos de urina positivos. *Escherichia coli* foi o microrganismo mais isolado (65,1%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (13,2%), *Proteus mirabilis* (5,0%), *Enterococcus spp* (3,0%), *Pseudomonas aeruginosa* (2,5%), *Staphylococcus saprophyticus* (1,5%) e *Morganella morganii* (1,2%).

Verificou-se, no geral, um aumento da resistência dos agentes etiológicos de ITU aos antibióticos. A *E. coli* apresentou, nos doentes com mais idade, maior resistência aos antibióticos. A *Klebsiella pneumoniae* apresentou o maior aumento da resistência à Nitrofurantoína. A *Morganella morganii* foi a bactéria que apresentou resistência ao maior número de antibióticos.

O baixo nível de resistência à Fosfomicina e Nitrofurantoína permite que estes antibióticos se apresentem como a opção terapêutica de primeira linha no tratamento empírico de ITU em ambulatório, pelo que estes resultados permitem corroborar com as orientações da Norma de 2011 da Direção-Geral de Saúde.

Palavras-chave: Infecção do trato urinário, agentes etiológicos bacterianos, tratamento de infecção do trato urinário, resistência aos antibióticos.

Abstract

Urinary tract infections (UTI) are the most common infections in the community. *Escherichia coli* is the largest etiological agent of UTI. UTI accounts for approximately 15% of the total prescribed antibiotics to outpatients. The objectives of this study are to characterize the uropathogenic agents of UTI and to determine their pattern of antimicrobial resistance.

A descriptive, and cross-sectional study was carried out, with urine culture samples obtained from private Laboratory, for the period between January 2014 and December 2017.

Of the 59273 urine culture samples, *Escherichia coli* was the most frequently isolated microorganism (65,1%), followed by *Klebsiella pneumoniae* (13,2%), *Proteus mirabilis* (5,0%), *Enterococcus spp* (3,0%), *Pseudomonas aeruginosa* (2,5%), *Staphylococcus saprophyticus* (1,5%), and *Morganella morganii* (1,2%).

In general, there was an increase in the resistance of the etiologic agents of UTI to antibiotics. *Escherichia coli* showed, in older patients, greater resistance to antibiotics. *Klebsiella pneumoniae* showed the greatest increase in resistance to Nitrofurantoin. *Morganella morganii* was the bacterium that showed resistance to the greatest number of antibiotics.

The low level of resistance to Fosfomicin and Nitrofurantoin allows these antibiotics to present themselves as the first-line therapeutic option in the empirical treatment of UTI in an outpatient setting, therefore, these results allow to corroborate with the guidelines of the 2011 Norm of the General Health Department.

Keywords: Urinary tract infection, bacterial etiology, urinary tract infection treatment, antimicrobial resistance.

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Trato urinário e formação da urina.....	1
1.2. Infecção do trato urinário.....	2
1.2.1. Classificação.....	2
1.2.2. Etiologia.....	4
1.2.2.1. <i>Escherichia coli</i>	4
1.2.3. Manifestações clínicas.....	6
1.3. Defesas do hospedeiro.....	6
1.4. Diagnóstico.....	7
1.4.1. Teste de suscetibilidade aos antibióticos.....	8
1.5. Antibióticos.....	10
1.5.1. Mecanismos de ação dos antibióticos.....	11
1.5.2. Resistência aos antibióticos.....	12
1.6. Epidemiologia.....	13
2. Metodologia.....	17
2.1. Obtenção dos resultados.....	17
2.2. Ética.....	17
2.3. Análise estatística.....	17
3. Resultados.....	19
3.1. Caracterização da amostra.....	19
3.2. Agentes etiológicos das infecções urinárias.....	19
3.2.1. Bactérias mais frequentes.....	19
3.2.2. Distribuição cronológica dos agentes etiológicos das ITU (2014-2017).....	20
3.3. Resistência aos antibióticos.....	21
3.3.1. Distribuição cronológica das resistências (2014-2017).....	22
3.3.2. Distribuição cronológica (2014-2017) da resistências da <i>E. coli</i> em função da idade.....	29
4. Discussão.....	32
5. Conclusão.....	37
Referências Bibliográficas.....	39
Anexo 1 – Procedimento.....	47
Anexo 2 – Gráficos e Tabelas.....	49

Índice de Figuras

Figura 1 - Sistema urinário.....	2
Figura 2 - Técnica de sementeira quantitativa.....	8
Figura 3 - Teste de suscetibilidade aos antibióticos pela metodologia da difusão de disco.....	9
Figura 4 - Mecanismo de ação dos antibióticos.....	11
Figura 5 - Padrão de consumo total de antibióticos, em 2015 e 2017 na Europa.....	15
Figura 6 - Evolução temporal das bactérias predominantes nos exames bacteriológicos de urina positivos entre 2014 e 2017.....	21
Figura 7 - Evolução temporal da resistência de <i>E. coli</i> aos antibióticos.....	23
Figura 8 - Evolução temporal da resistência de <i>K. pneumoniae</i> aos antibióticos.....	24
Figura 9 - Evolução temporal da resistência de <i>P. mirabilis</i> aos antibióticos.....	25
Figura 10 - Evolução temporal da resistência de <i>P. aeruginosa</i> aos antibióticos.....	26
Figura 11 - Evolução temporal da resistência da <i>M. morganii</i> aos antibióticos.....	27
Figura 12 - Evolução temporal da resistência de <i>Enterococcus spp</i> aos antibióticos.....	28
Figura 13 - Evolução temporal da resistência de <i>S. saprophyticus</i> aos antibióticos.....	29

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Número anual de microrganismos isolados durante o período do estudo.....	19
Tabela 2 - Número de isolados bacterianos causadores de ITU no período de 4 anos.....	20
Tabela 3 - Percentagens da resistência aos antibióticos para a <i>E. coli</i> distribuídos por ano (2014-2017) e faixa etária.....	31

Lista de Abreviaturas e Acrónimos

ADN/DNA	Ácido Desoxirribonucleico, do inglês <i>Desoxyribonucleic Acid</i>
AM	Amoxicilina
AMC	Amoxicilina/Ácido Clavulânico
AMK	Amicacina
ARN/RNA	Ácido Ribonucleico, do inglês <i>Ribonucleic Acid</i>
CAZ	Ceftazidima
CFM	Cefixima
CIM	Concentração Mínima Inibitória
CIP	Ciprofloxacina
CLED	Cistina-Lactose-Deficiente em eletrólitos, do inglês <i>Cystine Lactose electrolyte deficient</i>
CXM	Cefuroxima-acetil
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ECDC	Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças, do inglês <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ESCMID	Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas, do inglês <i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
EUCAST	do inglês European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FOS	Fosfomicina
GN	Gentamicina
IDSA	do inglês <i>Infectious Diseases Society of America</i>
IgA	Imunoglobulina A
IMI	Imipenem
ITU/UTI	Infeção do Trato Urinário, do inglês <i>Urinary Tract Infection</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
LEV	Levofloxacina
<i>M. morganii</i>	<i>Morganella morganii</i>
NIT	Nitrofurantoína
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
PIP/TAZ	Piperacilina/Tazobactam
<i>S. saprophyticus</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
SXT	Cotrimoxazol
TSA	Teste de Sensibilidade aos Antibióticos
UFC/mL	Unidade Formadora de Colónia por mililitro
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

1. Introdução

As infeções do trato urinário (ITU) são uma das infeções mais frequentes no Homem (1–25). As ITU de etiologia bacteriana adquiridas na comunidade ou em cuidados de saúde são consideradas as infeções mais prevalentes (1,4,5,15,16,24,26–29).

Estima-se que a maioria das mulheres sofre pelo menos uma ITU durante a sua vida, e destas, aproximadamente, 27% sofre ITU de repetição (30,31). Outros grupos igualmente afectados são as crianças e os idosos (1,32). Várias patologias também aumentam a frequência de ITU, nomeadamente, *diabetes mellitus* e infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) (24,28,29,33,34).

Uma ITU consiste numa resposta inflamatória do trato urinário à presença de microrganismos. Normalmente, o trato urinário e a urina são estéreis, contudo quando existe uma ITU, essa resposta é caracterizada pela presença de microrganismos no trato urinário e na urina, associadas à presença de leucócitos que reflectem essa resposta inflamatória (24,26).

O diagnóstico laboratorial das ITU requer um exame microbiológico cultural positivo, com um título superior a 10^5 Unidades Formadoras de Colónias por mililitro (UFC/mL), caracterizado pelo crescimento de um tipo de colónias (ou de mais do que um tipo de colónias) associado à observação de leucócitos no exame microscópico a fresco e dos microrganismos correspondentes no exame microscópico corado por Gram. A presença de leucócitos na urina associada a uma cultura negativa, apesar de indicar uma inflamação, não é suficiente para evidenciar uma ITU (24).

Geralmente, as ITU não complicadas são consideradas benignas, raramente causando sequelas a longo prazo, enquanto que as ITU complicadas estão associadas a maior morbidade. O facto de serem infeções bastante frequentes, os custos associados à intervenção clínica necessária na maioria dos casos, leva a que os gastos financeiros destas infeções sejam significativos (1,35,36).

Nas ITU, a fronteira entre o comensalismo e a virulência resulta de um equilíbrio entre factores fisiológicos e estruturais inerentes ao hospedeiro e a presença e expressão de factores de virulência pelos microrganismos patogénicos (24,26).

Para a gestão óptima de uma ITU é essencial conhecer o local de infeção, se a infeção é complicada ou não complicada, se recorrente ou de recidiva, a sua patogénese e os factores de risco associados. O prognóstico e o tratamento de uma ITU dependem do microrganismo que a causa, do local onde ocorre e de factores de predisposição do hospedeiro (4,24,29).

1.1. Trato urinário e formação da urina

O sistema urinário é o conjunto de órgãos responsáveis pela excreção de substâncias tóxicas ou encontradas em excesso no nosso corpo. A eliminação de substâncias acontece pela ação dos rins, que

retiram do sangue o que o corpo não necessita e eliminam através da urina. A composição da urina pode variar, refletindo as necessidades do organismo para excretar diferentes substâncias (24,37).

O trato urinário humano é constituído por dois rins, responsáveis pela produção de urina, dois ureteres, que conduzem a urina até à bexiga, na qual é armazenada temporariamente e pela uretra, através da qual a urina é expelida para o exterior. No caso dos homens a próstata também faz parte do sistema urinário (figura 1). O processo de micção é controlado de forma voluntária, possibilitando a abertura do esfíncter externo e posterior saída da urina (24).

O bom funcionamento do sistema urinário é de extrema importância para a manutenção dos processos de excreção e da homeostase do corpo humano. Uma doença ou lesão pode comprometer a normal função do sistema urinário (24,37).

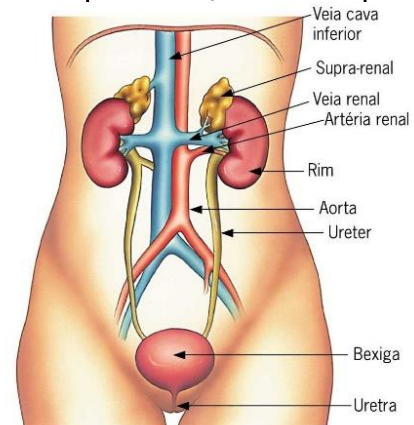


Figura 1 – Sistema urinário.

(Adaptado de <https://www.sobiologia.com.br> consultado a 27/07/2020)

1.2. Infecção do trato urinário

A bexiga é caracteristicamente estéril, contudo, a uretra, em ambos os sexos, é pouco colonizada, sendo a maioria das bactérias Gram-positivo, tais como *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* e *Lactobacillus*. A colonização transitória por bactérias da flora intestinal, como as bactérias da família *Enterobacteraceae*, pode levar à invasão e infecção do trato urinário superior (24).

O revestimento de células epiteliais a jusante da uretra é colonizada por bacilos e cocos aeróbios facultativos, Gram-negativo ou positivo (24). A presença de microrganismos na parte terminal da uretra, e a sua multiplicação e, conseqüente, invasão dos tecidos pode proporcionar o aparecimento de uma ITU. Deste modo, o termo ITU é definido pela presença de microrganismos no trato urinário juntamente com a presença de sintomas clínicos e em alguns casos, pela presença de sinais de inflamação, entre os quais, presença de leucócitos (24,28,29).

1.2.1. Classificação

Do ponto de vista anatómico, as infecções urinárias podem ser classificadas, em função do segmento afetado, em infecções do trato urinário inferior (uretrite e cistite) e infecções do trato urinário superior (pielonefrite). A cistite, a uretrite e a pielonefrite são doenças com manifestações clínicas e precursões patológicas diferentes (24,29).

No caso das infecções do trato urinário inferior, as quais ocorrem mais frequentemente, a presença de bactérias limita-se à uretra e à bexiga, enquanto nas infecções do trato urinário superior a pélvis e o parênquima renal (envolve os rins) são também afetados (3,6,9,13,16,24,28,29). A infecção localizada num dos segmentos do trato urinário pode estender-se a outro segmento das vias urinárias devido ao facto de serem canais intimamente ligados, deste modo uma cistite quando não tratada pode estender-se aos rins causando uma infecção mais grave, como uma pielonefrite ou uma infecção generalizada (sépsis) (24,26). As ITU podem ser classificadas, segundo a severidade da infecção, sendo denominadas de não complicadas e complicadas. Esta classificação provou ser clinicamente útil. As ITU não complicadas ocorrem em pacientes que apresentam um trato urinário normal, do ponto de vista estrutural e funcional, nomeadamente em jovens, em indivíduos saudáveis e em mulheres que não estejam grávidas (3,4,24). Por outro lado, uma infecção complicada afeta ambos os sexos e todos os grupos etários, sendo associada a fatores que aumentam o risco do insucesso terapêutico, deste modo ocorre em pacientes imunodeprimidos, diabéticos e pacientes que do ponto de vista funcional e estrutural apresentam anomalias no trato urinário (3,24,29,34). Estas anomalias funcionais e estruturais no trato urinário podem ser de natureza intrínseca, como a hiperplasia benigna da próstata, anomalias congénitas, bexiga neurogénica e fístulas que envolvem o trato urinário, ou extrínsecas como a inserção de cateteres (4,24,33).

A ITU pode ainda ser classificada de acordo com a sua evolução em isolada ou recorrente. As infecções recorrentes podem ser resultado de uma reinfeção ou recaída/persistência. A reinfeção é definida pela erradicação do organismo responsável pela infecção com tratamento adequado, a qual é seguida por uma nova infecção causada por um organismo distinto da infecção inicial. Quanto à recaída/persistência é causada pelo organismo isolado na infecção anterior, deste modo é definida pela presença de bacteriúria causada pelo mesmo organismo que surge num período de três semanas após a finalização do tratamento e que durante o mesmo foram recolhidas amostras de urina estéril. A recaída resulta do insucesso terapêutico que impede a erradicação da bactéria, este insucesso está, muitas vezes, associado a determinadas patologias inerentes ao paciente como cicatrizes renais, cálculos ou prostatite e ainda em pacientes imunodeprimidos ou com nefrite intersticial. Nas infecções recorrentes nem sempre se torna possível distinguir uma recaída de uma reinfeção (24,29).

Não é incomum ocorrerem recorrências múltiplas a seguir a uma infecção inicial, resultando em episódios sequentes. Esta sequência pode estar temporalmente relacionada com o aparecimento de um novo fator de risco ou lesões na camada epitelial externa da bexiga resultante da fixação microbiana durante a cistite aguda. A probabilidade de recorrência diminui com o aumento do tempo desde a última infecção (29).

1.2.2. Etiologia

As ITU podem ser causadas por fungos, vírus ou parasitas, mas as bactérias são o agente etiológico mais frequente neste tipo de infecção.

A *Escherichia coli* (*E. coli*) é o agente mais frequentemente associado a ITU, quer complicadas quer não complicadas, tanto a nível comunitário como hospitalar, detetado em cerca de 70-95% dos casos (1,2,4,9). Outras bactérias Gram-negativo como *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp* e *Pseudomonas aeruginosa* são uma importante causa de infecção urinária adquirida na comunidade (1-4,14,19,24,26,27,29,38-41).

Vários fatores podem afetar a etiologia bacteriana das ITU bem como a resistência dos agentes etiológicos. São alguns exemplos a idade e localização geográfica do doente, o uso prévio de antibióticos e o local de aquisição da infecção, se a nível comunitário ou hospitalar (32,34,42).

As infeções urinárias nas crianças saudáveis (até aos 16 anos de idade) com ITU não complicada são normalmente causadas por *Enterobacteriaceae*, estando esta ocorrência relacionada com anomalias congénitas do trato urinário (1,37). Outros agentes etiológicos como *Staphylococcus aureus* surgem associados a crianças que estão sujeitas frequentemente à cateterização (32).

Cerca de 80% das infeções urinárias a nível de ambulatório, nas mulheres com idades inferiores a 50 anos, são causadas por *E. coli* e *Staphylococcus saprophyticus*. Nas mulheres idosas, *E. coli* é o agente patogénico mais frequente nas infeções sintomáticas não complicadas (5,30,43).

Cerca de 10 a 20% das infeções nos idosos são originadas por organismos Gram-positivo (42). Contudo, devido à frequente cateterização e ao uso constante de antibióticos, surgem outras bactérias resistentes como *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus spp*. Uma em cada três infeções nesta faixa etária são polimicrobianas (42,43).

1.2.2.1 *Escherichia coli*

Sendo a *E. coli* o agente mais prevalente nas ITU, é relevante conhecer os mecanismos pelos quais esta bactéria é capaz de as provocar, assim como alguns dos seus fatores de virulência.

Dois dos fatores de virulência são as adesinas e as toxinas. As adesinas permitem que *E. coli* permaneça nas vias urinárias permitindo a adesão aos tecidos evitando a sua eliminação em consequência da ação do fluxo urinário. As estruturas filamentosas com propriedades adesivas denominam-se pili ou fímbrias e são principalmente de dois tipos: as fímbrias do tipo 1 e as fímbrias P (24,26).

As defesas inatas do hospedeiro conseguem eliminar cerca de 99% dos microrganismos, contudo, cerca de 1% da população infetante (centenas a milhares de microrganismos) é capaz de persistir no epitélio da bexiga (26,44).

Algumas estirpes de *E. coli* formam agregados, denominados por comunidades bacterianas intracelulares, que têm características de biofilme. Apesar do mecanismo de defesa de exfoliação das células epiteliais, estas estirpes intracelulares são capazes de se multiplicar no interior das células e sair antes do processo de morte celular estar completo. Além disso, a exfoliação da camada superficial de células expõe as camadas mais internas, facilitando o acesso das bactérias a estas. Estas comunidades mantêm-se num estado de quiescência na bexiga, e constituem uma possível fonte de bactérias para as ITU de repetição. Verifica-se assim que estas estirpes conseguem iludir as defesas inatas e adaptativas do hospedeiro, e são normalmente resistentes aos antibióticos, o que pode dever-se à baixa concentração de bactérias, à sua localização intracelular e/ou ao seu estado de quiescência. No interior das células, as bactérias multiplicam-se e conseguem atingir concentrações bastante elevadas, o que lhes permite invadir com maior sucesso o trato urinário e ainda libertar concentrações significativas de bactérias para o meio ambiente para que possam infectar novos hospedeiros (26,37,44,45).

Para além das adesinas e das fímbrias, são conhecidos outros fatores de virulência em estirpes de *E. coli*. Alguns exemplos são (26,44):

- **Aerobactina** – A aerobactina é um sideróforo que tem como função quelar o ferro que extrai das proteínas de ligação ao ferro do hospedeiro e entrega diretamente nos depósitos de ferro da bactéria, conferindo às estirpes que a produzem vantagem em meios pobres em ferro como a urina;
- **Hemolisina** – é uma toxina proteica citolítica que lisa os eritrócitos e é sintetizada pelos microrganismos para promover a libertação de ferro através da lise dos eritrócitos. Contribui também para a inflamação, causa danos tecidulares e interfere com a quimiotaxia e fagocitose;
- **Antigénio O** – é uma endotoxina que ativa o complemento e estimula a produção de citocinas e quimiocinas promovendo uma resposta inflamatória aguda;
- **Antigénio K ou polissacárido capsular** – é um polímero de hidratos de carbono que reveste as células, interfere com a deteção do antigénio O e protege a célula dos mecanismos de defesa do hospedeiro pois inibe a fagocitose.

Muitas estirpes de *E. coli* possuem ainda genes que lhes conferem resistência a antibióticos. As estirpes que possuem estes genes são principalmente encontradas em hospedeiros imunodeprimidos, provavelmente por estes serem sujeitos com grande frequência a agentes antimicrobianos profilaticamente (14,24,37).

1.2.3. Manifestações clínicas

O diagnóstico da ITU na maioria dos casos é realizado com base nas manifestações clínicas, sendo apenas realizados exames laboratoriais quando se suspeita de infecções urinárias complicadas ou recorrentes (1,2,4,5). A classificação das ITU e a diferenciação das respectivas manifestações clínicas é bastante útil, na medida em que permite associar determinados sintomas com a localização e severidade da infecção (24,29).

Na mulher sem complicações no trato urinário, quando apresenta apenas um sintoma (disúria, polaquiúria, hematúria ou dor lombar) a probabilidade de cistite aguda ou pielonefrite é de 50%. Nestes casos, é iniciada terapêutica antimicrobiana empírica. Contudo, o mesmo não se aplica no diagnóstico em crianças, adolescentes, grávidas, homens e pacientes com ITU complicada (9,29,30).

Apesar das manifestações clínicas descritas de acordo com a localização e severidade da ITU, corresponderem à generalidade dos pacientes, há fatores inerentes ao paciente que influenciam as manifestações clínicas reveladas. Deste modo, devido ao facto de as manifestações clínicas da ITU dependerem da idade do paciente afetado, torna-se necessário destacar os latentes, os bebés e as crianças, que apresentam manifestações clínicas inespecíficas, como por exemplo, febre hipotermia, vômitos diarreia, falta de apetite, urina fétida, irritabilidade, hematúria. O estado febril em lactentes e crianças, com diagnóstico clínico de ITU, surge como uma manifestação clínica relevante, uma vez que, a presença de febre alta ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) surge como indicador de pielonefrite, ao contrário da ausência de febre ($\leq 38^{\circ}\text{C}$) que surge como indicador de cistite (32,38).

O diagnóstico clínico da infecção urinária assintomática é complexo devido à ausência de manifestações clínicas. Os idosos são o grupo etário mais afetado por infecções urinárias assintomáticas, cuja incidência tende a ir aumentando com a idade (1,3,6,7,26,33,37,42).

1.3. Defesas do hospedeiro

O ser humano tem mecanismos de defesa frente às infecções urinárias, tais como (24,26):

- **pH:** geralmente a urina tem pH ácido, o que ajuda a prevenir as infecções. Pode ocorrer quando há alteração da flora pelo uso de antibióticos;
- **Composição química da urina:** A presença de altas concentrações de ureia e ácidos orgânicos, bem como o pH ácido da urina dificultam o crescimento bacteriano;
- **Mecanismo de micção:** O mecanismo da micção e a pressão da urina exercida na parede vesical, tem a capacidade de reduzir o número de bactérias, promovendo uma “lavagem” das paredes uretral e vesical;

- **Anticorpos que impedem a aderência bacteriana:** Os anticorpos IgA (Imunoglobulina A) que se encontram nos fluidos uretral e vesical têm a capacidade de bloquear os recetores onde irão aderir as fímbrias das bactérias, impedindo a sua adesão;
- **Glicosaminoglicanos:** São substâncias mucóides excretadas pelo epitélio vesical que recobrem também os recetores celulares das fímbrias bacterianas, dificultando a sua adesão.

1.4. Diagnóstico

A urina é o produto biológico utilizado para o diagnóstico de infeções urinárias. As amostras de urina devem ser colhidas de modo a evitar que os microrganismos que colonizam a uretra contaminem a amostra. Assim, após lavagem da área genital, o primeiro jato de urina deve ser rejeitado, devendo ser colhida apenas a restante. De preferência, o transporte das amostras de urina deve ser efetuado imediatamente.

No diagnóstico são realizadas várias análises à urina: tira de teste físico-químico (análise sumária de urina), visualização microscópica do sedimento urinário, urocultura e teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA) quando a urocultura é positiva. As colheitas de urina devem ser realizadas antes da toma de qualquer antimicrobiano (24).

Da utilização da tira de teste, a identificação dos seguintes achados é um indicador de ITU (24):

- Nitritos: apenas bactérias da família *Enterobacteriaceae* convertem nitratos a nitritos;
- Esterase leucocitária: enzima produzida pelos leucócitos polimorfonucleares;
- Sangue (leucócitos e eritrócitos).

No laboratório, a observação por microscopia é essencial para verificar a presença de leucócitos, de eritrócitos e de bactérias. De notar que a presença de fungos, cristais, cilindros, muco entre outros, são fatores a ter em consideração para o diagnóstico de eventuais patologias do trato urogenital (24,37). Atualmente, a identificação da(s) estirpe(s) bacteriana(s) através da urocultura é o *gold standard* para o diagnóstico de ITU, contudo, o facto de o resultado não ficar disponível dentro de 24h é um dos motivos para ser iniciada a terapêutica empírica (3,7,13,29).

Na análise bacteriológica, a presença de pelo menos 10^5 UFC/mL do mesmo microrganismo numa amostra de urina é definida por bacteriúria significativa (1,3,24). Esta definição quantitativa é clinicamente útil devido à presença de uma quantidade reduzida de bactérias, encontradas normalmente na uretra distal, que podem ser arrastadas para a amostra de urina, durante a micção. Deste modo, amostras com menos de 1000 bactérias por mililitro de urina são normalmente consideradas contaminadas com flora comensal vaginal, uretral ou da pele, a menos que existam circunstâncias clínicas excepcionais, como indivíduos com doenças imunossupressoras, expostos a cateterização prolongada ou retenção urinária

crónica (24,29,37). Por isso, frequentemente, as amostras de urina analisadas apresentam um crescimento misto que poderá ser valorizado (3,6,7,9,32,42).

Após a observação ao microscópio e identificação de bactérias possivelmente patogénicas deve-se inocular num meio não seletivo como uma gelose de sangue e um meio seletivo como o meio de cistina lactose deficiente em eletrólitos (CLED, do inglês *cystine lactose electrolyte deficient*). A urina deve ser diretamente semeada no meio num período não superior a 2 horas após a colheita ou deve ser refrigerada por um período inferior a 24 horas, para evitar o crescimento excessivo de agentes infecciosos ou contaminantes antes da inoculação deste meio. Para tal a ansa é mergulhada na urina homogeneizada e posteriormente semeada no meio de cultura segundo a técnica de sementeira quantitativa, na qual se realiza uma única faixa a partir da qual ocorre a propagação do inóculo (figura 2A). Após este procedimento, as placas semeadas são incubadas a uma temperatura de $35 \pm 2^\circ\text{C}$, durante 24 a 48 horas, tempo necessário para crescimento bacteriano (figura 2B).

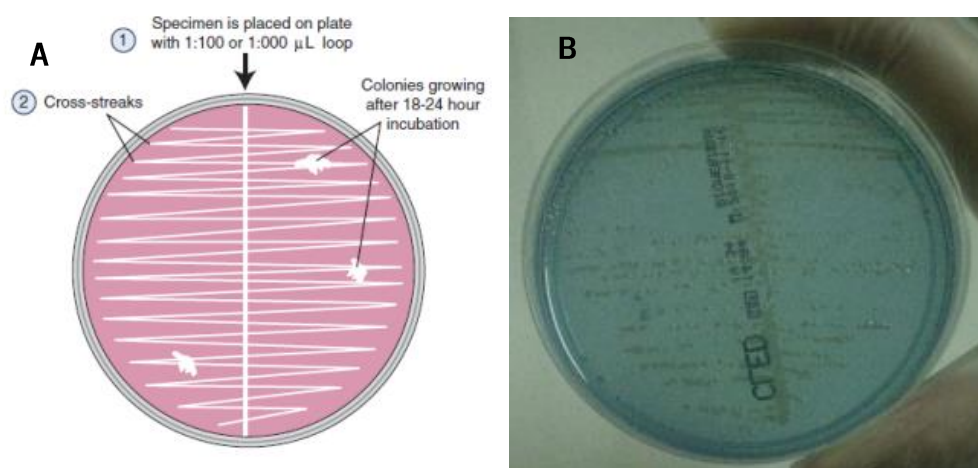


Figura 2 – Técnica de sementeira quantitativa (imagem A); meio de cultura CLED após incubação e crescimento de bactérias (imagem B).

(Adaptado de <http://www.urology-textbook.com> consultado a 27/07/2020)

Quando um microrganismo é isolado deve ser quantificado e relacionado com a existência de piúria, de modo a poder avaliar-se o seu significado, uma vez que as amostras de urina podem estar contaminadas com microrganismos da flora genital (24).

1.4.1. Teste de suscetibilidade aos antibióticos

Os testes de suscetibilidade aos antibióticos (TSA) permitem avaliar *in vitro* a sensibilidade das bactérias a um determinado antibiótico. No mercado existem vários métodos, nomeadamente o teste de tira ETest[®],

Metodologia por diluição e microdiluição em caldo, o teste de disco-difusão de Kirby-Bauer e métodos automatizados(24,26,46).

As tiras ETEST® permitem determinar com fiabilidade a Concentração Mínima Inibitória (CMI) numa escala de diluições para antibióticos. É uma ferramenta simples e económica que oferece resultados quando necessita de maior precisão para complementar os testes automatizados ou os testes de difusão de discos (24).

A metodologia por diluição foi uma das primeiras técnicas a ser utilizada na avaliação da sensibilidade aos antibióticos e envolve a preparação de diluições seriadas e logarítmicas de antibióticos em vários tubos com meio de cultura líquido, o qual permitirá o crescimento bacteriano. A microdiluição em caldo corresponde à miniatura da técnica de diluição. Ao contrário da anterior, a microdiluição em caldo utiliza placas de ELISA estéreis, com 96 poços, com o fundo em formato de “U”, para permitir a melhor visualização do crescimento bacteriano. A vantagem deste método, em relação ao da diluição em tubo, é que na placa podemos testar uma bactéria utilizando um número maior de antibióticos com concentrações distintas de forma mais rápida e económica (24,26).

O teste de disco-difusão em agar foi descrito em 1966, por Bauer e Kirby e continua a ser um método de referência nos laboratórios de Microbiologia. O teste fornece resultados qualitativos, ou seja, categoriza o microrganismo em Sensível, Intermédio e Resistente, em relação a um dado antibiótico. É um dos métodos de suscetibilidade mais simples, confiável e mais utilizado pelos laboratórios de microbiologia. Segundo EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), o princípio básico deste teste é a difusão do antibiótico na superfície do agar, a partir de um disco impregnado com o mesmo antibiótico (Figura 3) (46–48). As bactérias semeadas não crescerão numa área concêntrica à volta de um disco com antibiótico, se aí existirem concentrações do antibiótico iguais ou superiores à concentração inibitória mínima (CMI). À volta do disco haverá um halo de inibição, maior ou menor conforme a sensibilidade da estirpe bacteriana (46). Depois da medição dos halos de inibição, classifica-se em Sensível, Intermédio ou Resistente de acordo com as tabelas da EUCAST de interpretação das concentrações mínimas inibitórias de cada antibiótico para a bactéria em estudo (49).

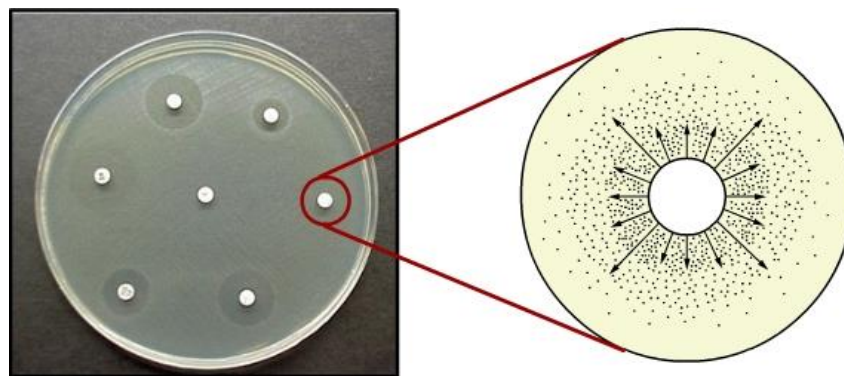


Figura 3 - Teste de suscetibilidade aos antibióticos pela metodologia da difusão de disco.

O TSA pode ainda ser realizado em equipamentos automatizados, que utilizam cartas impregnadas com antibióticos ou placas de Elisa da metodologia de microdiluição, onde o equipamento regista a concentração mínima inibitória para cada fármaco. Para isso é utilizado um sistema ótico que usa diferentes comprimentos de onda na zona do espectro visível para realizar leituras turbidimétricas e colorimétricas. Este tipo de equipamentos permitem melhorar a eficiência do laboratório com tempo de processamento reduzido e a possibilidade de elaboração rápida de relatórios (26).

1.5. Antibióticos

Os antibióticos são compostos naturais produzidos por microrganismos ou por síntese química, que inibem o crescimento bacteriano, efeito bacteriostático, ou que têm efeito bactericida. Estes podem ser de largo espectro, ou seja, com atividade para bactérias Gram-positivo e Gram-negativo, ou espectro restrito se forem ativos apenas num grupo de bactérias (24,26,37,44).

Os antibióticos devem apresentar as seguintes características:

- Ser capaz de destruir ou inibir muitas espécies de microrganismos patogénicos;
- Inibir os microrganismos de tal maneira, que se evite o desenvolvimento de formas resistentes de microrganismos produtores de doenças;
- Não produzir efeitos colaterais indesejáveis no paciente, tais como reações alérgicas, lesões nervosas ou alterações na função renal ou do trato gastrointestinal;
- Não eliminar os microrganismos comensais do trato intestinal ou outras áreas do organismo, visto que estes desempenham um papel importante, impedindo o crescimento de microrganismos patogénicos;
- Se o agente é administrado oralmente, não poderá ser inativado pela acidez estomacal e deverá ser absorvido no organismo pelo trato intestinal. Se é administrado por via parental, não poderá ser inativado pelas proteínas presentes na corrente sanguínea;
- Ser capaz de alcançar concentrações suficientes nos tecidos ou no sangue de pacientes para matar ou inibir o crescimento e proliferação dos microrganismos que estão a causar a doença.

É improvável que um único antibiótico apresente todas estas qualidades, logo, os clínicos devem fazer comparações entre os agentes disponíveis para selecionar o mais apropriado no tratamento de uma infeção específica (24,26,35,50).

1.5.1. Mecanismos de ação dos antibióticos

A interação entre o antibiótico e a bactéria traduz-se por uma toxicidade seletiva, ou seja, o antibiótico deve ter um alvo ou um local de ação que deve ser específico da bactéria e não deve existir na célula eucariota. Os mecanismos subjacentes à atividade antibacteriana podem depender de um recetor específico de ligação do antibiótico ou podem depender da inibição de mecanismos essenciais à sobrevivência da bactéria, mas não do hospedeiro (26).

Os principais mecanismos de ação dos antibióticos são (figura 4) (24,26):

- Inibição da síntese da parede celular;
- Inibição da síntese proteica;
- Inibição da síntese dos ácidos nucleicos;
- Inibição da membrana celular;
- Inibição da síntese do ácido fólico.

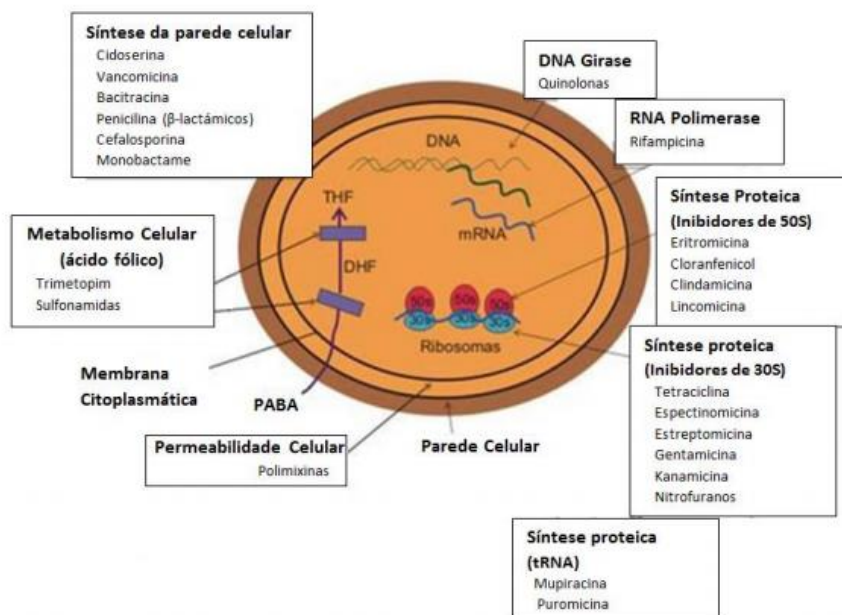


Figura 4 - Mecanismo de ação dos antibióticos.

(Adaptado de Madigan et al., Brock Biology of Microorganism. 2003)

Os antibióticos como as Penicilinas, Cefalosporinas e Fosfomicina correspondem aos principais antibióticos disponíveis para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivo. Estes antibióticos são agentes bactericidas responsáveis por interferir na síntese da parede celular bacteriana e ativar o seu sistema autolítico endógeno (24,26). O peptidoglicano é o constituinte essencial da parede celular das bactérias e é crucial para a sua sobrevivência, existindo em maior quantidade nas bactérias

Gram-positivo que nas bactérias Gram-negativo (24). O estabelecimento de pontes interpeptídicas entre cadeias vizinhas de peptidoglicano em crescimento é realizado por proteínas com atividade enzimática (transpeptidases e carboxipeptidases). Este tipo de antibióticos ligam-se a essas proteínas, diminuindo a síntese de peptidoglicano e aumentando a quantidade de autolisinas (hidrolases endógenas do peptidoglicano), provocando a lise celular, seguida da morte da bactéria (24,26,38).

Os Aminoglicosídeos (Gentamicina e Amicacina) e os Nitrofuranos inibem a síntese proteica bloqueando a subunidade ribossomal 30S. A interação entre estes antibióticos e a subunidade ribossomal 30S provoca a leitura incorreta do código genético, incorporando aminoácidos incorretos na cadeia polipeptídica que está a ser sintetizada no ribossoma. A incorporação de proteínas aberrantes no interior da parede celular promove um aumento da absorção dos antibióticos, provocando a morte da bactéria (9,24).

As Quinolonas atuam sobre a replicação dos ácidos nucleicos interferindo com mecanismos complexos da enzima DNA girase que intervêm no enrolamento do ADN (ácido desoxirribonucleico) (9,24,26).

O Cotrimoxazol pertence ao grupo das Sulfonamidas, que são substâncias bacteriostáticas que inibem a síntese bacteriana do ácido tetrahidrofólico, que corresponde à forma fisiologicamente ativa do ácido fólico e a um cofator necessário na síntese de purinas e timidinas e de DNA bacteriano(24,26).

1.5.2. Resistência aos antibióticos

A resistência aos antibióticos constitui um grave problema de saúde pública à escala mundial que se traduz num aumento da morbilidade e da mortalidade, e conseqüentemente resulta na diminuição da qualidade de vida e no aumento de cuidados e dos custos com a saúde (26).

A resistência aos antibióticos pode ser natural ou adquirida. A resistência natural pode ser inerente à própria bactéria e específica para determinados antibióticos, nomeadamente: ausência do local de ação, ausência de transporte e impermeabilidade celular. A resistência adquirida envolve alterações genéticas nos microrganismos devidas a: mutações espontâneas, aquisição de genes exógenos por mecanismos de transdução, conjugação ou transformação, associados a estruturas de ADN móveis como plasmídeos, integrões e transposões. A resistência adquirida aos antibióticos ocorre por etapas, podendo identificar-se bactérias com um baixo nível de resistência que poderá, posteriormente, evoluir para níveis mais elevados (24,26).

As bactérias podem utilizar individualmente ou em associação vários mecanismos para impedir a ação dos antibióticos, tais como: alteração do local de ação do antibiótico; diminuição da concentração intracelular do antibiótico, impedindo a sua entrada, por impermeabilização da membrana celular, ou exportando o antibiótico, através de bombas de efluxo; inativação do antibiótico, que na maioria dos casos ocorre por ação enzimática (24,26).

A utilização fundamentada de antibióticos nos serviços de saúde também é fundamental para o combate à resistência aos mesmos. Algumas atitudes podem ser implementadas para evitar a disseminação da resistência aos antibióticos e o seu impacto clínico e em saúde pública, nomeadamente (22,31,36,43,51–53):

- Evitar a automedicação, que pode levar ao uso incorreto da dose do antibiótico;
- A prescrição desnecessária ou inapropriada de antibióticos para o tratamento de infeções que por vezes são de origem viral;
- Não utilizar antibióticos na alimentação animal como profiláticos das infeções e como promotores de crescimento;
- Documentar sistematicamente a indicação do tratamento com antibióticos, a escolha do medicamento, a dose, a via de administração e a duração do tratamento no processo clínico do doente;
- Evitar a disseminação de bactérias multirresistentes que estão mais presentes nos hospitais, nas transferências entre hospitais ou lares, devido a uma deficiente higiene das mãos ou a falta de uso de luvas;
- Utilizar antibióticos de espectro estreito, quando possível e implementar programas de apoio à prescrição de antibióticos;
- Promoção da investigação e do desenvolvimento de novos antibióticos com novos mecanismos de ação.

Estas medidas deverão ser implementadas de forma célere para que, num futuro próximo, não seja mais difícil combater as infeções bacterianas.

1.6. Epidemiologia

Estima-se que, por ano, ocorram em todo o Mundo cerca de 150 milhões de episódios de ITU, sendo responsável por 15% dos antibióticos prescritos em ambulatório (43).

As ITU, a seguir às infeções respiratórias, são as mais frequentes na comunidade e são a segunda condição clínica com maior indicação para a terapêutica empírica de antibióticos nos cuidados de saúde primários e secundários (1–4,27,31,43,54,55). As amostras de urina constituem a maior categoria de produtos biológicos examinados na maioria dos laboratórios de microbiologia (24).

À exceção das crianças e dos idosos, a ITU ocorre principalmente em mulheres. Durante o período neonatal, a incidência de ITU é ligeiramente superior em crianças do sexo masculino devido à maior incidência de anomalias congénitas do trato urinário que podem provocar, entre outras condições, refluxo

vesical. Após os 50 anos, a obstrução urinária decorrente de hiperplasia benigna da próstata torna-se comum no homem, elevando a incidência de ITU para níveis quase tão elevados como na mulher (1,3,4,6,7,11-13,27,29,32-34).

A nível mundial, a prevalência de ITU em mulheres saudáveis antes da menopausa é aproximadamente 5% (30,56). Nas grávidas, as ITU podem aumentar entre 2% e 10%, em idosos saudáveis de ambos os sexos, as ITU podem aumentar até 19%, em diabéticos podem ascender aos 27%, em idosos institucionalizados entre 15 e 50% e próximo de 100% em mulheres portadoras de sonda urinária permanente (1,3,4,7,12,13,34).

Em idade pediátrica a ITU permanece uma das infeções bacterianas mais frequentes e, apesar da sua frequência, o diagnóstico de ITU em pediatria apresenta-se complexo, principalmente na primeira infância. Atrasos no diagnóstico e no tratamento podem ter efeitos no agravamento do estado clínico do doente e repercussão no prognóstico renal a longo prazo. A incidência de ITU pediátrica varia com a idade e o sexo e é difícil de estimar já que os estudos são heterogéneos, principalmente no que diz respeito à definição de ITU, às populações estudadas e à metodologia utilizada para a colheita de urina (24,32).

No sexo feminino, uma grande proporção terá apresentado um episódio de cistite antes dos 40 anos e entre 50 e 80% das mulheres em fase de pré-menopausa, terá tido, pelo menos, um episódio de ITU ao longo da vida e destas 90% será uma cistite. Até aos 24 anos, aproximadamente uma em cada três mulheres desenvolve um episódio de ITU (1-3,13,27).

O pico de incidência de infeções não complicadas do trato urinário inferior em mulheres observa-se entre os 18 e os 39 anos (coincidindo com a idade de máxima atividade sexual na mulher). Em Portugal, calcula-se que aos 70 anos 15% das mulheres apresentem ITU, número que aumenta para os 30-40% em idosas hospitalizadas ou em instituições de geriatria (1-3,7,12,13,27). Na gravidez, as ITU representam as infeções bacterianas mais frequentes, complicando cerca de 20% das gestações e sendo responsáveis por 10% dos internamentos durante a gravidez (13).

Portugal é um país com um elevado consumo de antibióticos e uma frequência mais elevada de resistência das bactérias aos mesmos, em comparação com os países do norte da Europa (figura 5) (57-60). Apesar de o consumo de antibióticos em Portugal ter vindo a decrescer nos últimos anos, o consumo de antibióticos de largo espectro aumentou entre 2004 e 2015. O consumo de antibióticos de largo espectro (penicilinas, sulfonamidas e outros antibióticos) poderão explicar a variabilidade do número de internamentos por infeções urinárias (60).

Assim, considera-se premente a implementação de iniciativas que não só reduzam, mas também tornem mais efetivo o consumo de antibióticos. Entre as iniciativas que se revelaram mais eficazes na literatura foram a promoção de intervenções que visaram sensibilizar os profissionais de saúde para as consequências de uma utilização dos antibióticos e, simultaneamente, campanhas dirigidas à população,

para que o cidadão coloque menos pressão no profissional de saúde para o consumo destas terapêuticas (55).

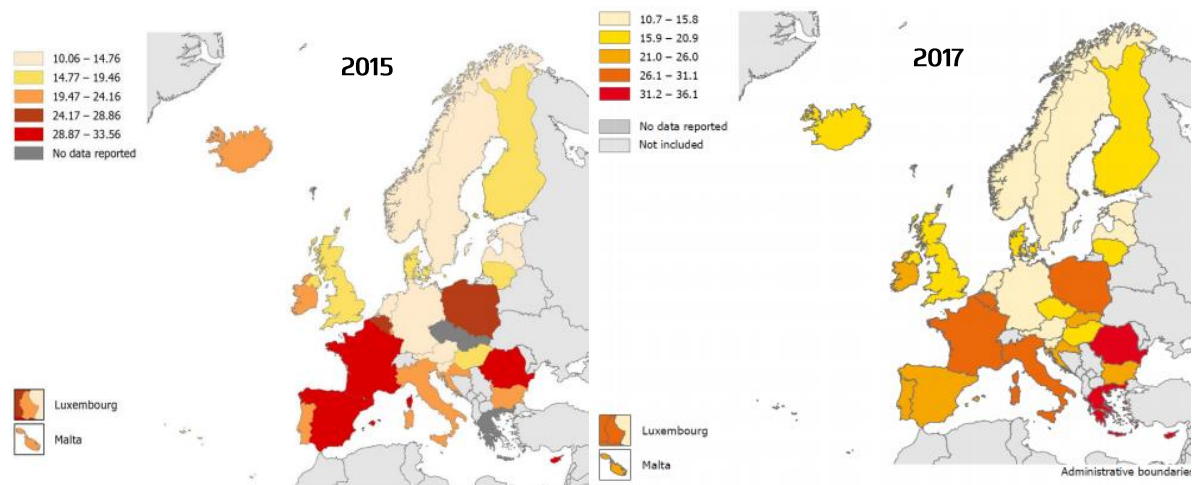


Figura 5 – Padrão de consumo total de antibióticos, em 2015 e 2017 na Europa (Doses Diárias Definidas (DDD) por 1.000 habitantes por dia).

(Fonte: ECDC Surveillance Report: Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2015 e 2017)

Objetivos:

O presente estudo apresenta como principal objetivo caracterizar os agentes etiológicos das infeções urinárias e o seu perfil de resistência aos antibióticos através do registo dos utentes que recorreram a um laboratório privado, de janeiro de 2014 a dezembro de 2017.

Neste estudo pretende-se ainda verificar se existem alterações dos agentes etiológicos presentes nas infeções e nas resistências aos antibióticos testados ao longo do tempo e apresentar a evolução das resistências aos antibióticos da bactéria *E. coli* de acordo com a faixa etária durante o período em estudo. Este estudo tem por finalidade auxiliar na prescrição empírica de antibióticos pelos médicos assistentes.

2. Metodologia

Neste trabalho foi realizado um estudo descritivo transversal sob consulta de registos dos resultados dos parâmetros analíticos em estudo. Estes dados foram exportados dos arquivos dos resultados laboratoriais das uroculturas realizadas no período temporal compreendido entre 01-01-2014 e 31-12-2017.

2.1. Obtenção dos resultados

A obtenção dos resultados das uroculturas e dos TSA foi feita diretamente de resumos dos resultados obtidos pelo laboratório privado, como forma de apresentação aos profissionais de saúde e à comunidade em geral dos resultados obtidos por ano durante o período referido.

Durante o período de estudo, a urocultura foi realizada pela técnica de sementeira quantitativa em meio de cultura CLED e o TSA, se houvesse crescimento bacteriano, utilizou o método de difusão de discos impregnados com antibióticos em meio de cultura Mueller-Hinton.

Os procedimentos de recolha, conservação, transporte e análise laboratorial das amostras de urina manteve-se inalterado durante todo o período em estudo de acordo com o Manual Interno da Qualidade do Laboratório (manual elaborado segundo as normas da Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST, do inglês *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), da Sociedade Americana das Doenças Infeciosas (IDSA, do inglês *Infectious Diseases Society of America*) e da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infeciosas (ESCMID, do inglês *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) (procedimento A em anexo 1) (47,48,61).

2.2. Ética

O acesso aos dados utilizados nesta dissertação foi autorizado pelo Conselho de Administração da empresa, sendo que os dados fornecidos estavam anonimizados e foi garantida a confidencialidade em todo o processo em estudo.

2.3. Análise estatística

As variáveis estudadas neste trabalho foram: idade (para o estudo das resistências do agente etiológico *E. coli*, através da distribuição dos utentes por quatro faixas etárias: 0-17; 18-49; 50-64; >65 anos); agente etiológico das uroculturas positivas e resultado do TSA (categorização clínica em Sensível,

Intermédio e Resistente de acordo com o documento do *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST 2014 a 2017*(47,48). Ainda segundo a EUCAST, as amostras com resultado "intermédio" foram recodificadas como resistentes(47,48). Neste estudo foram consideradas as uroculturas positivas com um único agente isolado e excluídas as uroculturas negativas e com flora polimicrobiana. A percentagem de resistência aos antibióticos foi obtida através do cálculo do total de bactérias resistentes sobre o total de TSA efetuados a essa mesma bactéria e multiplicada por 100. O tratamento estatístico dos dados foi efetuado através do programa Microsoft Office Excel® 365, e apresentados em gráficos e tabelas com os valores absolutos e percentagens das uroculturas e dos testes de suscetibilidade aos antibióticos.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

Durante o período de estudo, 4 anos (2014 a 2017), foram isolados 59273 microrganismos a partir de amostras de urina. As amostras dizem respeito a utentes que recorreram a um laboratório privado.

A média anual de microrganismos isolados foi de 14818,3, tendo-se observado um maior número em 2017 (29,4%) e um menor número em 2014 (20,0%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Número anual de microrganismos isolados durante o período do estudo.

Ano	Nº de isolados	%
2014	11884	20,0
2015	14205	24,0
2016	15739	26,6
2017	17445	29,4
Total	59273	100,0
Média	14818,3	
Desvio padrão	2045,3	

3.2. Agentes etiológicos das infeções urinárias

3.2.1. Bactérias mais frequentes

Dos exames bacteriológicos de urina positivos só foram considerados os resultados das sete bactérias mais frequentes (Gram negativo: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) e *Morganella morganii* (*M. morganii*); Gram positivo: *Enterococcus spp.*; *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*)) (tabela 2). Sendo de salientar o facto de o somatório da frequência destes 7 microrganismos identificados correspondem a 91,5% das ITU na amostra estudada (tabela 2).

Estes agentes etiológicos pertencem a 5 famílias: a família *Enterobacteriaceae* (83,3%), à qual pertencem as seguintes espécies *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*, a família *Enterococcaceae* (3,0%) que inclui *Enterococcus spp.*, a família *Pseudomonadaceae* (2,5%) representada por *Pseudomonas aeruginosa*, a família *Micrococcaceae* (1,5%) à qual pertencem *Staphylococcus saprophyticus*, e, por último, a família *Morganellaceae* (1,2%) à qual pertence *Morganella morganii*.

Tabela 2 – Número de isolados bacterianos causadores de ITU no período de 4 anos.

Bactérias	Nº de isolados	%
<i>Escherichia coli</i>	38585	65,1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7845	13,2
<i>Proteus mirabilis</i>	2943	5,0
<i>Enterococcus spp</i>	1796	3,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1476	2,5
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	878	1,5
<i>Morganella morganii</i>	731	1,2
<i>Outras espécies</i>	5019	8,5
Total	59273	100,0

3.2.2. Distribuição cronológica dos agentes etiológicos das ITU (2014–2017)

A bactéria *E. coli* foi, durante todo o período de estudo, a bactéria mais implicada nas infecções urinárias, seguida pela *K. pneumoniae*. O *P. mirabilis* e os *Enterococcus spp* surgiram como a terceira e quarta causa de infecção urinária, também durante todo o período de estudo. No entanto, as restantes bactérias tiveram variações durante o período de estudo. No ano 2014 existiram maior número de infecções causadas por *S. saprophyticus* seguida pela bactéria *P. aeruginosa* e depois pela *Morganella morganii*. Entre 2015 e 2016, surgiu com maior frequência a *Pseudomonas aeruginosa*, seguida da *Staphylococcus saprophyticus* e por fim a *Morganella morganii*. No ano 2017, o quinto agente de infecção urinária foi a *Pseudomonas aeruginosa*, na sexta posição foi a *Morganella morganii* e por último foi *Staphylococcus saprophyticus* (tabela A da figura 6).

Ao longo dos 4 anos é de destacar um aumento na frequência de *K. pneumoniae* e de *P. mirabilis* e uma diminuição da frequência de *E. coli* e *S. saprophyticus* (gráfico B da Figura 6), sendo a diminuição da *E. coli* a mais acentuada (uma diminuição de 5% entre o ano de 2014 a 2017). Verificou-se ainda que no caso do *Enterococcus spp* no ano de 2016 ocorreu um aumento na sua frequência a qual voltou a diminuir no ano seguinte para valores muito semelhantes aos dos anos 2014 e 2015. (figura B em anexo 2).

A- Valores absolutos e percentagens dos agentes etiológicos nos exames bacteriológicos de urina positivos.

Bactérias	2014		2015		2016		2017	
	n	%	N	%	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	8112	68,26	9446	66,50	9957	63,26	11070	63,46
<i>K. pneumoniae</i>	1448	12,18	1781	12,54	2156	13,70	2460	14,10
<i>P. mirabilis</i>	524	4,41	635	4,47	784	4,98	1000	5,73
<i>P. aeruginosa</i>	223	1,88	313	2,20	485	3,08	455	2,61
<i>M. morgani</i>	128	1,08	184	1,30	198	1,26	221	1,27
Enterococcus spp	349	2,94	417	2,94	526	3,34	504	2,89
<i>S. saprophyticus</i>	264	2,22	193	1,36	218	1,39	203	1,16
Outros	836	7,03	1236	8,70	1415	8,99	1532	8,78
Total	11884	100,00	14205	100,00	15739	100,00	17445	100,00

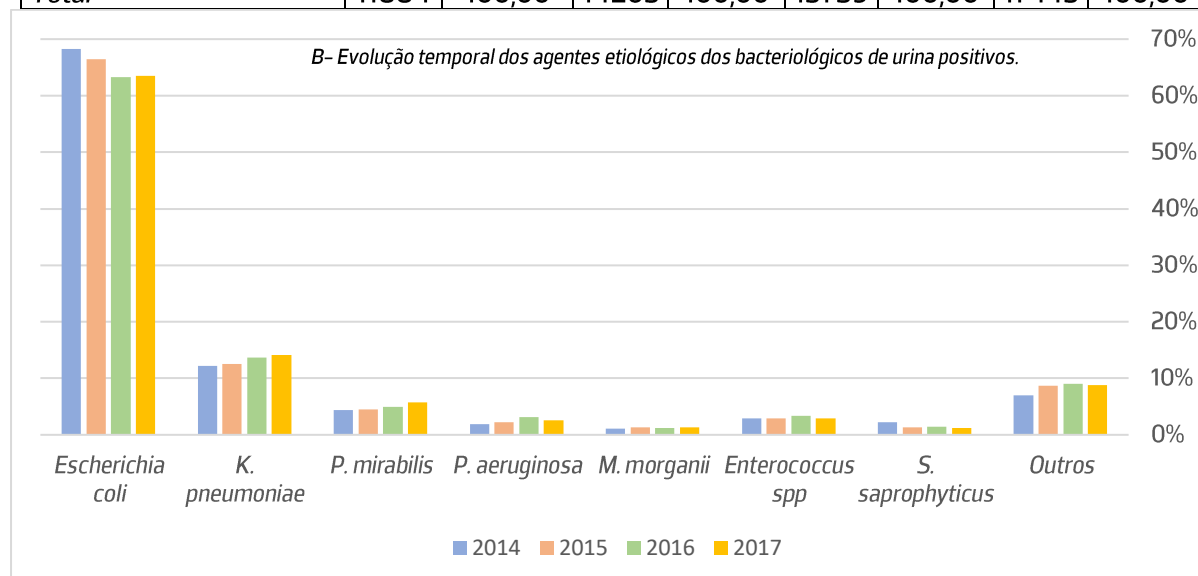


Figura 6 - Evolução temporal das bactérias predominantes nos exames bacteriológicos de urina positivos entre 2014 e 2017. A: Valores absolutos e percentagens dos agentes etiológicos nos exames bacteriológicos de urina positivos. B: Evolução temporal dos agentes etiológicos dos bacteriológicos de urina positivos.

3.3. Resistência aos antibióticos

Os antibióticos utilizados nos antibiogramas foram: Amoxicilina (AM), Amoxicilina/Ácido Clavulânico (AMC), Cefuroxima-acetil (CXM), Piperacilina/Tazobactam (PIP/TAZ), Cefixima (CFM), Ceftazidima (CAZ), Imipenem (IMI), Cotrimoxazol (SXT), Gentamicina (GN), Amicacina (AMK), Ciprofloxacina (CIP), Levofloxacina (LEV), Nitrofurantoína (NIT) e Fosfomicina (FOS). Segundo os dados obtidos neste estudo, todos os antibióticos utilizados nos testes de suscetibilidade apresentaram pelo menos resistência para um agente etiológico.

3.3.1. Distribuição cronológica das resistências (2014–2017)

A resistência bacteriana aos antibióticos foi sofrendo alterações ao longo do período do estudo (2014 a 2017). Observou-se que as bactérias predominantes nas infecções urinárias apresentaram percentagens elevadas de resistência a pelo menos um antibiótico (tabela C em anexo 2).

Avaliando a resistência aos antibióticos para cada bactéria, é fundamental destacar, que apesar de *E. coli* corresponder à bactéria responsável pela maioria das infecções urinárias ao nível da comunidade, apresentou de um modo geral valores de resistência aos antibióticos inferiores aos dos restantes agentes etiológicos (tabela C em anexo 2). As bactérias menos frequentes nas infecções urinárias, como *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *M. morgani*, *Enterococcus spp* e *S. saprophyticus*, quando comparadas com *E.coli* apresentaram valores de resistência muito mais elevados a diversos grupos de antibióticos (tabela C em anexo 2).

A *E. coli* apresentou maior resistência à Amoxicilina, apresentando um valor próximo de 50% de resistência, valor este constante ao longo dos 4 anos, e uma menor resistência à Nitrofurantoína e Fosfomicina, com valores de resistência entre 1% e 3%. No caso das Quinolonas e das Cefalosporinas cerca de 20% e 9% dos isolados de *E.coli* foram resistentes, respetivamente (figura 7). Ao longo dos 4 anos em estudo não se verificou oscilações acentuadas nas percentagens de resistência para este microrganismo.

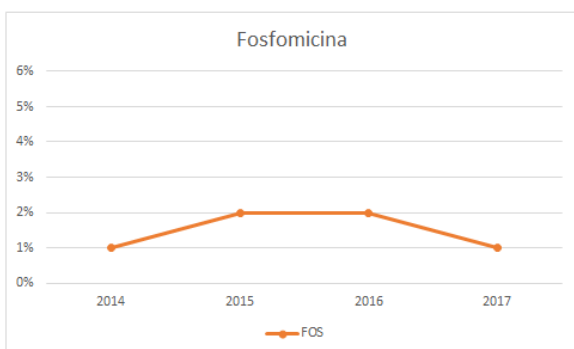
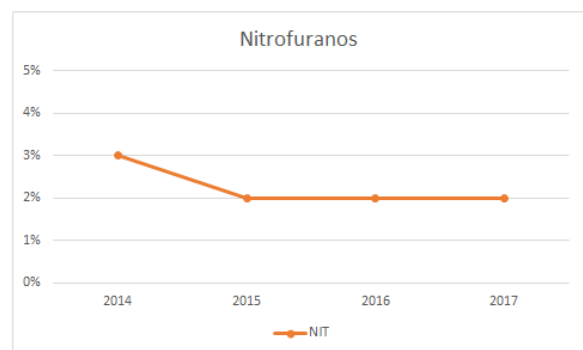
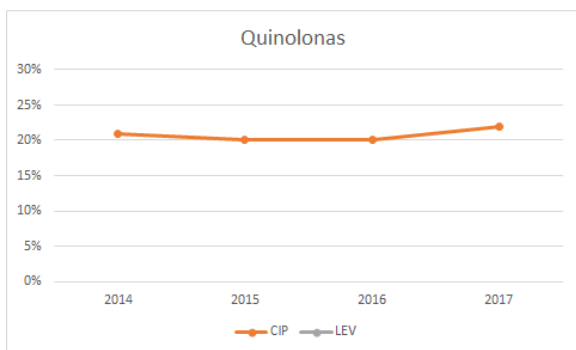
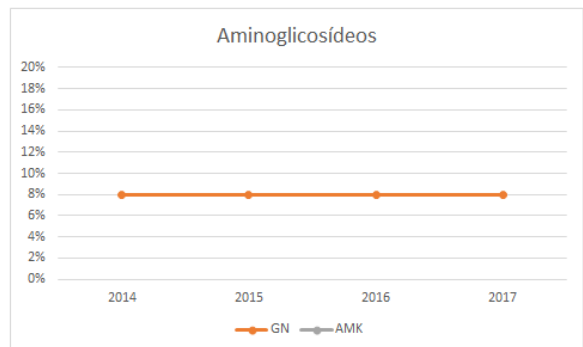
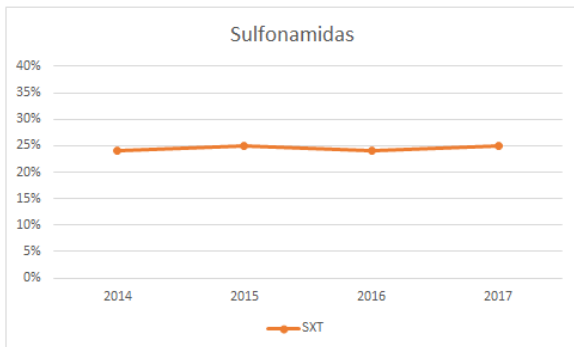
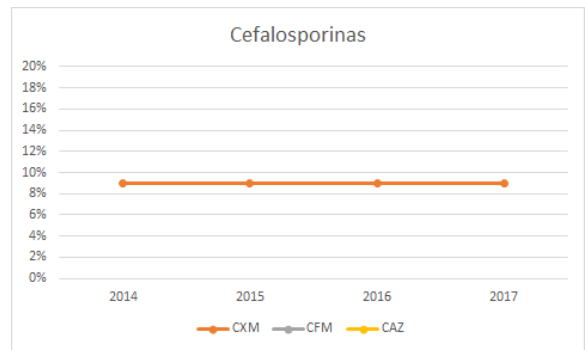
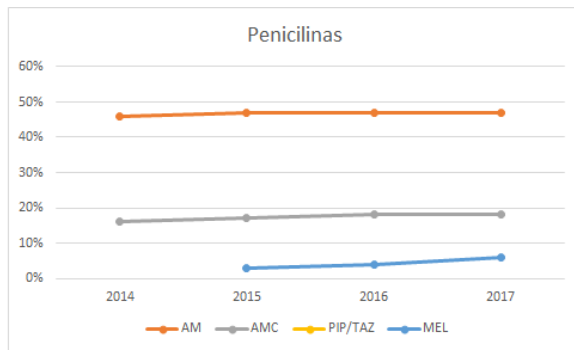


Figura 7 – Evolução temporal da resistência de *E. coli* aos antibióticos.

Legenda: Amoxicilina (AM), Amoxicilina/Ácido Clavulânico (AMC), Piperacilina/Tazobactam (PIP/TAZ), Mecilinam (MEL), Cefuroxima-acetil (CXM), Cefixima (CFM), Ceftazidima (CAZ), Imipenem (IMI), Cotrimoxazol (SXT), Gentamicina (GN), Amicacina (AMK), Ciprofloxacina (CIP), Levofloxacina (LEV), Nitrofurantoína (NIT) e Fosfomicina (FOS).

A totalidade dos isolados de *K. pneumoniae* apresentou resistência à Amoxicilina (100% de resistência), enquanto que as restantes Penicilinas e Quinolonas, apresentaram valores de resistência mais baixos e com um ligeiro aumento ao longo do tempo do estudo. As Cefalosporinas, as Sulfonamidas e Aminoglicosídeos testados para a *K. pneumoniae* apresentaram percentagens semelhantes entre si e ao longo do período do estudo. A Nitrofurantoína teve um aumento na resistência de 22% (aumentando de 49% em 2014 para 71% em 2017), sendo o antibiótico para o qual a *K. pneumoniae* mostrou um aumento mais elevado de resistência (figura 8).



Figura 8 – Evolução temporal da resistência de *K. pneumoniae* aos antibióticos.

Legenda: Amoxicilina (AM), Amoxicilina/Ácido Clavulânico (AMC), Piperacilina/Tazobactam (PIP/TAZ), Mecilnam (MEL), Cefuroxima-acetil (CXM), Cefixima (CFM), Ceftazidima (CAZ), Imipenem (IMI), Cotrimoxazol (SXT), Gentamicina (GN), Amicacina (AMK), Ciprofloxacina (CIP), Levofloxacina (LEV), Nitrofurantoína (NIT) e Fosfomicina (FOS).

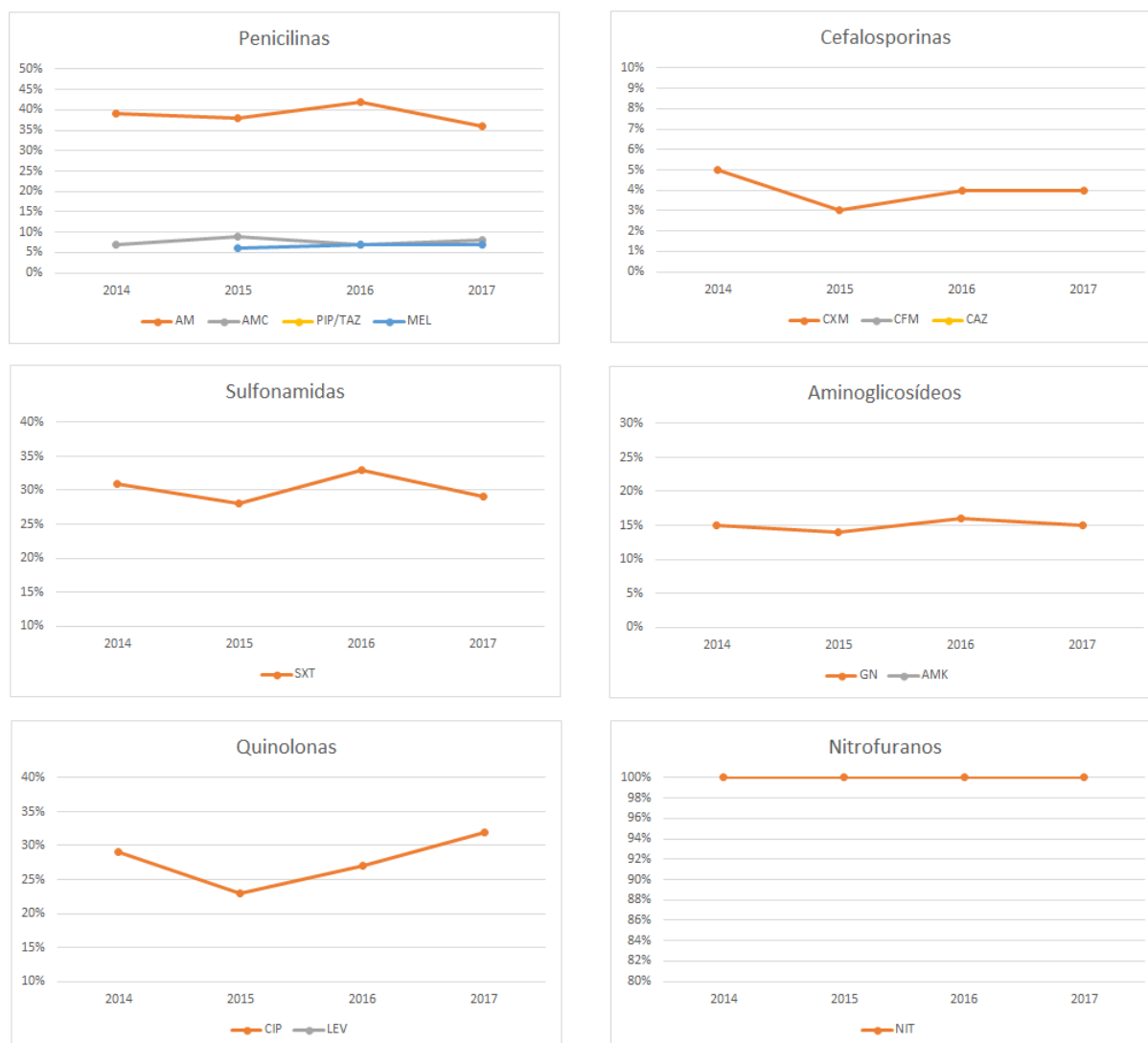


Figura 9 - Evolução temporal da resistência de *P. mirabilis* aos antibióticos.

Legenda: Amoxicilina (AM), Amoxicilina/Ácido Clavulânico (AMC), Piperacilina/Tazobactam (PIP/TAZ), Mecilinam (MEL), Cefuroxima-acetil (CXM), Cefixima (CFM), Ceftazidima (CAZ), Imipenem (IMI), Cotrimoxazol (SXT), Gentamicina (GN), Amicacina (AMK), Ciprofloxacina (CIP), Levofloxacina (LEV), Nitrofurantoína (NIT) e Fosfomicina (FOS).

Como expresso na figura 9, a bactéria *P. mirabilis* mostrou ligeiras oscilações nas percentagens de resistência às Penicilinas e Sulfonamidas. Esta bactéria apresentou a resistência mais baixa à Cefuroxima-acetil (valores entre 3% e 5%). As percentagens de resistência aos Aminoglicosídeos mantiveram-se estáveis durante o período em estudo (valores próximos de 15%). No caso da Ciprofloxacina, observou-se uma diminuição de resistência do *P. mirabilis* a este antibiótico no ano 2015, contudo nos restantes anos a resistência manteve-se perto de 30%. Durante o período do estudo observou-se sempre resistência de 100% para a Nitrofurantoína.

No caso da *P. aeruginosa* observou-se diminuição da resistência a todos os antibióticos utilizados no estudo e a resistência máxima nunca ultrapassou os 40%. Observou-se ao longo dos 4 anos diminuição da resistência aos antibióticos Imipenem e Gentamicina (diminuição de 7%), Piperacilina/Tazobactam e a

Amicacina (diminuição de 6%) e Ceftazidima (diminuição de 4%). É de salientar que este microrganismo apresentou a maior diminuição da percentagem de resistência à Ciprofloxacina (9%) (figura 10).



Figura 10 – Evolução temporal da resistência de *P. aeruginosa* aos antibióticos.

Legenda: Amoxicilina (AM), Amoxicilina/Ácido Clavulânico (AMC), Piperacilina/Tazobactam (PIP/TAZ), Mecilinam (MEL), Cefuroxíma-acetil (CXM), Cefixima (CFM), Ceftazidima (CAZ), Imipenem (IMI), Cotrimoxazol (SXT), Gentamicina (GN), Amicacina (AMK), Ciprofloxacina (CIP), Levofloxacina (LEV), Nitrofurantoína (NIT) e Fosfomicina (FOS).



Figura 11 - Evolução temporal da resistência da *M. morganii* aos antibióticos.

Legenda: Amoxicilina (AM), Amoxicilina/Ácido Clavulânico (AMC), Piperacilina/Tazobactam (PIP/TAZ), Mecilina (MEL), Cefuroxima-acetil (CXM), Cefixima (CFM), Ceftazidima (CAZ), Imipenem (IMI), Cotrimoxazol (SXT), Gentamicina (GN), Amicacina (AMK), Ciprofloxacina (CIP), Levofloxacina (LEV), Nitrofurantoína (NIT) e Fosfomicina (FOS).

De acordo com a figura 11, a bactéria *M. morganii* apresentou sempre máxima resistência às Penicilinas, Cefuroxima-axetil e Nitrofurantoína (100%) e resistência mais baixa aos antibióticos Cefixima (valores entre 14% e 21%) e Gentamicina (valores entre 22% e 30%). Durante o período em estudo observaram-se algumas oscilações nas percentagens de resistências às Sulfonamidas, apresentando menor resistência no ano 2017 com 38%. É de salientar que este microrganismo apresentou o maior aumento de resistência (16%) para a Ciprofloxacina, chegando a 2017 com quase 50% de resistência.

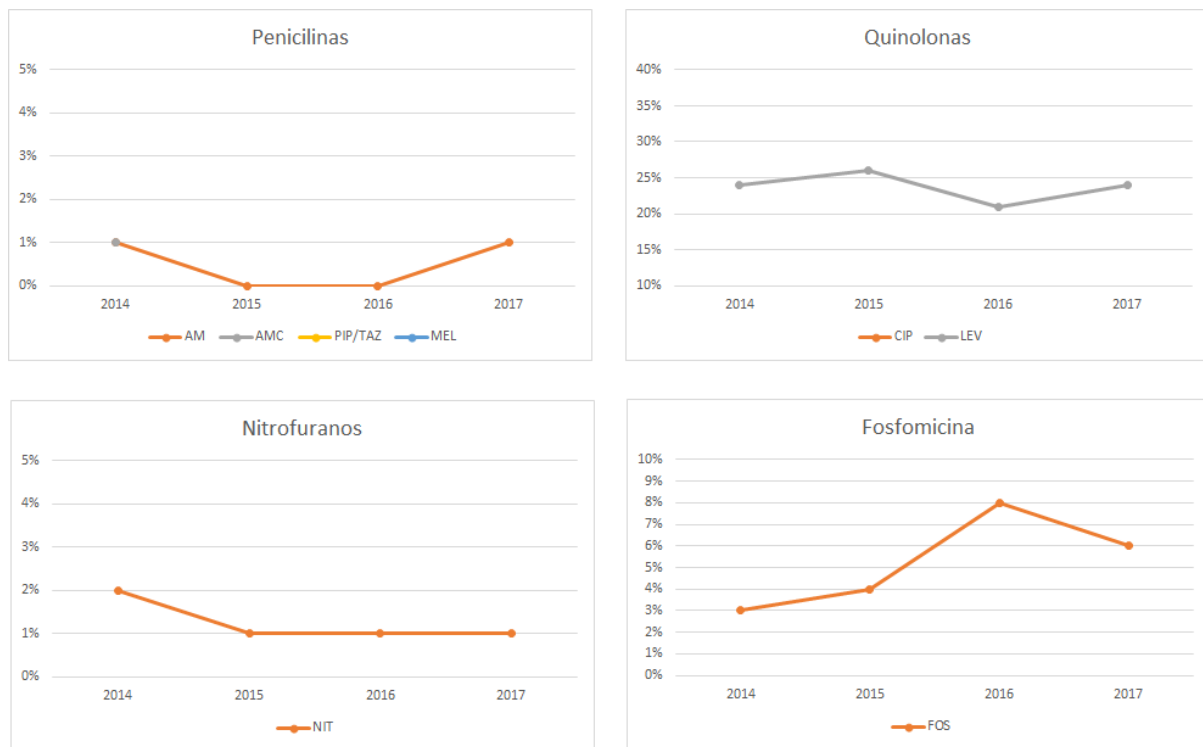


Figura 12 - Evolução temporal da resistência de *Enterococcus spp* aos antibióticos.

Legenda: Amoxicilina (AM), Amoxicilina/Ácido Clavulânico (AMC), Piperacilina/Tazobactam (PIP/TAZ), Mecilinam (MEL), Cefuroxima-acetil (CXM), Cefixima (CFM), Ceftazidima (CAZ), Imipenem (IMI), Cotrimoxazol (SXT), Gentamicina (GN), Amicacina (AMK), Ciprofloxacina (CIP), Levofloxacina (LEV), Nitrofurantoína (NIT) e Fosfomicina (FOS).

Dos resultados dos antibiogramas ao *Enterococcus spp* observou-se sempre baixa resistência às Penicilinas e Nitrofuranos (valores próximos de 1% para os dois tipos de antibióticos). Observou-se ainda um ligeiro aumento de resistência à Fosfomicina (5%) desde 2014 a 2016, contudo no ano 2017 houve uma ligeira diminuição (2%). Para a Levofloxacina o *Enterococcus spp* manteve uma percentagem de resistência entre 21 e 26%, apresentando uma ligeira diminuição no último ano do estudo (figura 12).

Na figura 13, nos resultados dos antibiogramas para os *S. saprophyticus* verificam-se pequenas oscilações nas resistências aos antibióticos utilizados, apresentando percentagens entre 0% e 4%. Deste modo, *Staphylococcus saprophyticus* foi a bactéria que apresentou maior sensibilidade aos antibióticos testados.

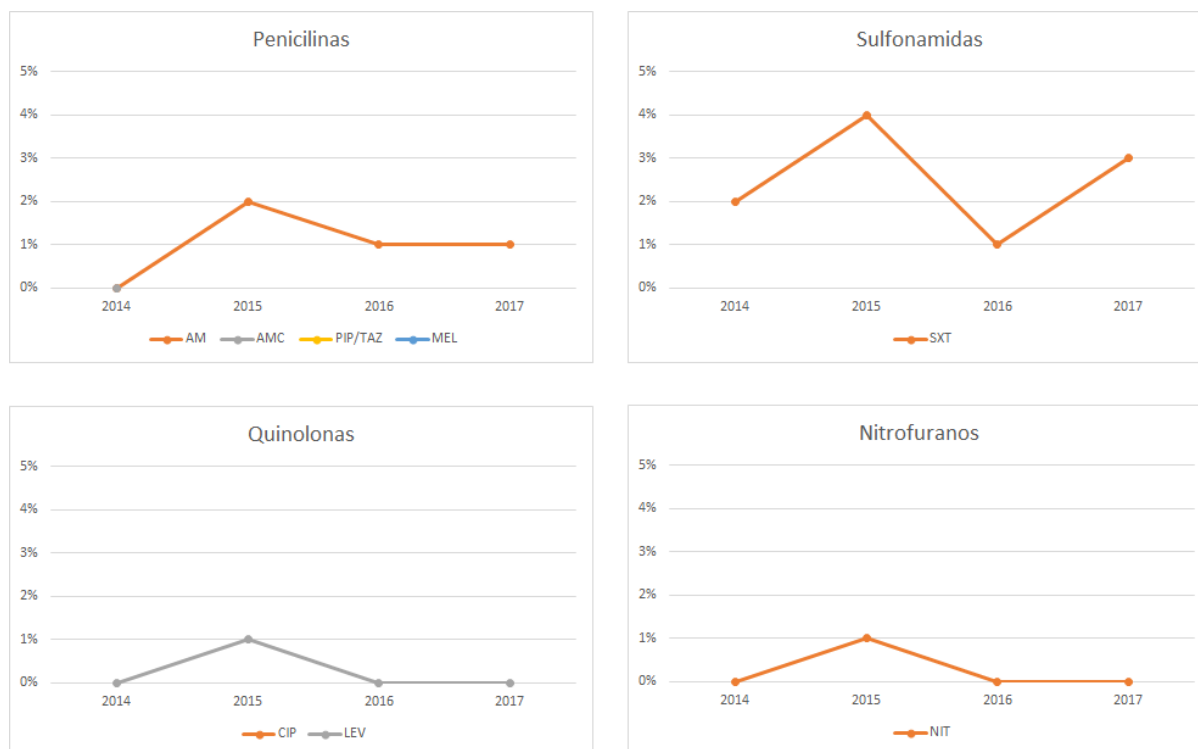


Figura 13 – Evolução temporal da resistência de *S. saprophyticus* aos antibióticos.

Amoxicilina (AM), Amoxicilina/Ácido Clavulânico (AMC), Piperacilina/Tazobactam (PIP/TAZ), Mecilinam (MEL), Cefuroxima-acetil (CXM), Cefixima (CFM), Ceftazidima (CAZ), Imipenem (IMI), Cotrimoxazol (SXT), Gentamicina (GN), Amicacina (AMK), Ciprofloxacina (CIP), Levofloxacina (LEV), Nitrofurantoína (NIT) e Fosfomicina (FOS).

3.3.2. Distribuição cronológica (2014–2017) da resistências da *E. coli* em função da idade

A *E. coli* foi a bactéria com maior número de casos das infeções urinárias estudadas durante o período de 2014 e 2017, sendo relevante realizar uma análise da sua resistência de acordo com a faixa etária dos utentes (tabela 3). Conforme já referido, a *E. coli* apresentou sempre valores de resistência a todos os antibióticos utilizados nos antibiogramas, tendo-se verificado para a maioria dos antibióticos um aumento da resistência com a idade dos doentes (figura D em anexo 2).

O antibiótico ao qual se observou maior resistência em todo o período do estudo para todas as idades foi a Amoxicilina, com percentagens de resistência entre 41% e 53%. Verificou-se uma maior resistência à amoxicilina na faixa etária mais elevada e uma menor resistência na faixa etária entre os 18 e 49 (tabela 3).

Para os antibióticos Amoxicilina/Ácido Clavulânico e Cefuroxima-Acetil observaram-se níveis de resistência inferiores a 22% em todos os grupos etários, destacando-se uma maior percentagem de resistência nos isolados de *E. coli* provenientes de utentes com mais idade, nos quais se verifica ainda um aumento dessa resistência entre 2014 e 2017 (tabela 3).

Os isolados de *E. coli* apresentaram uma taxa de resistência ao Cotrimoxazol superior a 20% nos grupos etários com idade igual ou superior a 50 anos, ou seja, verificou-se um aumento de resistência em idade mais elevada, tendência esta observada ao longo dos 4 anos do estudo (figura D em anexo 2).

No caso da resistência à Gentamicina, ao longo do período em estudo, observaram-se percentagens inferiores ou iguais a 10 % em todas as faixas etárias durante o período em estudo, destacando-se também uma maior resistência nos isolados de indivíduos com idade superior a 50 anos (tabela 3).

As percentagens de resistência à Ciprofloxacina foram sofrendo oscilações ao longo do período em análise, verificando-se também um aumento considerável nos grupos etários com idade mais avançada (diferença de aproximadamente de 12% entre a faixa etária dos 50-64 e mais de 65) (figura D em anexo 2).

Os antibióticos para os quais a *E. coli* apresentou menores percentagens de resistência foram a Nitrofurantoína e a Fosfomicina (variação entre 0% e 3%), embora os dados possam sugerir também um aumento com a idade dos utentes (tabela 3).

Por último, observou-se percentagens de resistência entre 2% e 6% ao antibiótico Mecilinam. À semelhança dos casos anteriores também se verificou aumento da resistência quer ao longo do período em estudo quer com o aumento da idade dos utentes (tabela 3).

Tabela 3 – Percentagens da resistência aos antibióticos para a *E. coli* distribuídos por ano (2014–2017) e faixa etária.

Antibiótico		≤17 anos	18–49 anos	50–64 anos	≥65 anos
Amoxicilina					
	2014	41%	38%	44%	51%
	2015	44%	37%	44%	52%
	2016	44%	38%	45%	52%
	2017	45%	38%	42%	53%
Amoxicilina/Ácido clavulânico					
	2014	12%	11%	12%	18%
	2015	15%	11%	16%	20%
	2016	18%	12%	16%	20%
	2017	18%	11%	15%	22%
Cefuroxima–Acetil					
	2014	2%	4%	7%	11%
	2015	1%	4%	7%	11%
	2016	3%	4%	8%	12%
	2017	3%	4%	6%	12%
Cotrimoxazol					
	2014	20%	15%	25%	28%
	2015	22%	17%	21%	29%
	2016	18%	17%	20%	29%
	2017	20%	18%	21%	29%
Gentamicina					
	2014	6%	4%	8%	10%
	2015	6%	4%	7%	9%
	2016	5%	5%	8%	10%
	2017	6%	5%	7%	10%
Ciprofloxacina					
	2014	4%	9%	17%	28%
	2015	4%	9%	15%	27%
	2016	3%	8%	16%	28%
	2017	10%	11%	16%	29%
Nitrofurantóina					
	2014	0%	1%	2%	2%
	2015	1%	0%	2%	2%
	2016	0%	1%	1%	3%
	2017	0%	1%	1%	2%
Fosfomicina					
	2014	0%	1%	1%	2%
	2015	0%	0%	1%	2%
	2016	0%	1%	1%	3%
	2017	1%	1%	1%	2%
Mecilinam					
	2014				
	2015	3%	2%	3%	3%
	2016	4%	3%	4%	4%
	2017	5%	4%	5%	6%

4. Discussão

O presente estudo possibilitou de uma forma retrospectiva avaliar os principais agentes etiológicos presentes nas infeções urinárias, bem como, os padrões de resistência aos antibióticos, de modo a contribuir no auxílio do diagnóstico e prescrição empírica de antibióticos.

O aumento de resultados de bacteriológicos de urina (de 11884 em 2014 para 17445 em 2017) deve-se essencialmente ao aumento da rede dos postos de colheitas do laboratório privado. Para se obter de forma mais aproximada o aumento de agentes etiológicos, durante o período em estudo, seria importante conseguir o número total de amostras de bacteriológico pedidas.

A média anual de microrganismos isolados foi de 14818,3, tendo-se observado um maior número em 2017 (29,4%) e um menor número em 2014 (20,0%)

De todos bacteriológicos de urina positivos (59273 amostras) que deram entrada num laboratório privado no período entre 2014 e 2017, verificou-se que as bactérias mais frequentes nas infeções urinárias foram, por ordem decrescente de frequência, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus saprophyticus* e *Morganella morganii*. Estes 7 principais microrganismos identificados correspondem a 91,5% das ITU na amostra estudada. Estes resultados estão de acordo com vários estudos realizados a nível nacional e internacional (1,2,6,7,28,62).

Ao longo do período em estudo, foram observadas algumas variações de posição dos agentes etiológicos de ITU, que poderão estar relacionadas com diversos fatores, como a idade, diabetes, cateterização, o uso prévio de antibióticos e o local de aquisição da infeção (1,2,26,37). Contudo estes dados, como já foi referido, não foram fornecidos.

A *E. coli* foi o agente etiológico mais frequente nas infeções urinárias, com uma frequência entre 8112 em 2014 e 11070 em 2017, estando de acordo com os resultados obtidos noutros estudos realizados em ambulatório, quer a nível nacional quer internacional (1,2,4,62). Estes resultados estão relacionados com os fatores de virulência característicos da *E. coli* (1,14). À semelhança do observado noutros estudos nacionais e internacionais, a *E. coli* apresentou diminuição da frequência ao longo do tempo em estudo (1,2,4). Este resultado poderá estar relacionado com o aumento da frequência de outras espécies como *K. pneumoniae*, estilos de vida e de higiene menos saudáveis (4). Embora, as infeções urinárias por *E. coli* sejam maioritariamente não complicadas, podem, no entanto, ascender através dos ureteres até aos rins e causar infeções mais graves como a pielonefrite (1,24).

De acordo com a literatura a *Klebsiella pneumoniae* é o segundo agente mais frequente das infeções urinárias. No entanto, neste estudo obteve-se uma frequência mais elevada comparativamente a estudos realizados em Portugal e noutros países (33,38,62). Este resultado pode ser justificado pelo facto de se

tratar de uma bactéria oportunista e com alteração do sistema imunitário ou outras doenças que causem fragilidade do utente pode causar infeções urinárias que se podem agravar e causar pielonefrite (1,24).

Relativamente às bactérias *Proteus mirabilis* e *Enterococcus spp* verificou-se que as frequências neste estudo foram também semelhantes a estudos a nível nacional e internacional (1,2,4,38,62). Segundo um estudo realizado pela Universidade de Aveiro, uma diminuição da incidência de *E. coli* e conseqüente aumento de estirpes com maior potencial de resistência aos antibióticos, como as referidas anteriormente, traduz-se numa desvantagem no que respeita à antibioterapia empírica, na medida em que diminui a probabilidade da sua eficácia (63).

A frequência de *Pseudomonas aeruginosa* apresentou resultados de acordo com os obtidos em estudos semelhantes, nos quais a percentagem de *P. aeruginosa* foi de 2,23% (4,62). De acordo com um estudo de Sousa (2018), as infeções urinárias causadas por *P. aeruginosa* adquiridas na comunidade são ainda pouco frequentes, embora, estes valores não devem ser desprezados, uma vez que esta bactéria ultimamente tem sido referida como protagonista importante de ITU comunitárias, devido a fatores específicos do hospedeiro, nomeadamente as doenças imunossupressoras (62).

As bactérias com menor frequência neste estudo são *Staphylococcus saprophyticus* e *Morganella morganii*, estando de acordo com estudos realizados em Portugal e noutros países (1,2,4,62). O trato gastrointestinal é o reservatório destas duas bactérias, aumentando o risco de colonização e infeção no trato urinário (62).

Relativamente à evolução temporal da resistência dos principais agentes etiológicos aos antibióticos testados, observou-se que quase todas as bactérias obtiveram um aumento da resistência a pelo menos um antibiótico. Estes resultados obtidos corroboram com os estudos similares realizados em Portugal em regime de ambulatório (1,3,57).

Neste estudo, foi sempre observada alguma percentagem de casos de resistência em todos os antibióticos testados, sendo este um dado alarmante em amostras oriundas da comunidade. Estes resultados obtidos refletem o elevado consumo de antibióticos ao longo dos anos, onde Portugal está entre os 10 países europeus com mais elevado consumo na comunidade (25,54). Segundo vários estudos, as diferenças encontradas estão relacionadas com a transmissão de estirpes bacterianas entre o ambiente hospitalar e a comunidade e, ainda, com diversos fatores inerentes ao hospedeiro como a diabetes, cateterização, outras patologias ou o uso prévio de antibióticos (1,2,24,37).

Apesar de mais de metade das infeções urinárias na comunidade serem causadas por *E. coli*, observou-se para esta bactéria valores de resistência aos antibióticos inferiores, quando comparados com agentes etiológicos menos frequentes como *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus spp*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Morganella morganii* que apresentaram percentagens mais elevadas de resistência aos antibióticos, estando de acordo com estudos a nível nacional (62,63).

Na generalidade, a *E. coli* apresentou aumento da resistência com o avanço da idade dos utentes. Estes resultados estão congruentes com estudos realizados a nível nacional e internacional (2,42). As maiores resistências nos mais idosos poderão estar relacionadas com o aumento das hospitalizações e com o domicílio em lares, ambientes onde as resistências parecem ser maiores do que na comunidade (6,12,42). As taxas de resistência mais baixas foram observadas para os antibióticos Fosfomicina e Nitrofurantoína, em todos os grupos etários (inferiores a 4%), estando de acordo com estudos realizados em Portugal (2,63,64). Estas percentagens de resistência reforçam as orientações da Norma nº 015/2011 de 30/08/2011 da Direção-Geral de Saúde (51). A Fosfomicina tem boas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, de tal modo que uma toma única deste fármaco seja capaz de eliminar o agente patogénico, reduzindo o risco de seleção de estirpes resistentes (11). Relativamente à Nitrofurantoína, o seu uso é por vezes visto com alguma apreensão na prática clínica, devido à necessidade de um tratamento prolongado, com várias administrações diárias, e ao receio de possível toxicidade (14,65). O facto de não ser muito utilizada poderá justificar a manutenção de um elevado perfil de sensibilidade por parte da *E. coli* (2).

E. coli apresentou o maior aumento à Mecilina (3%). Os restantes antibióticos testados apresentaram valores consistentes durante o período em estudo e semelhantes a outros estudos realizados em Portugal (1). De acordo com a literatura, o antibiótico ao qual a *E. coli* apresenta maior resistência é a Amoxicilina, resultado este também observado no presente estudo (1,3,62).

A sensibilidade da *E. coli* à associação Amoxicilina/Ácido Clavulânico e à Cefuroxima-Acetil superiores a 78% poderá dever-se ao facto de só estar indicada a prescrição destes em cistites não complicadas na impossibilidade de se utilizarem os antibióticos Fosfomicina e Nitrofurantoína (51).

De acordo com os resultados obtidos na *E. coli* para a Ciprofloxacina, Gentamicina e Cotrimoxazol (resistências relativamente baixas) a utilização destes antibióticos pode ser equacionada se houver resistência aos antibióticos de primeira linha. Contudo, Cotrimoxazol e Ciprofloxacina não deverão ser prescritos a utentes com mais de 65 anos porque apresentam resistências próximas de 30% (51,64).

O aumento da resistência de *K. pneumoniae* ao longo dos anos de estudo está relacionado com vários fatores, principalmente devido ao uso abusivo de antibióticos de espectro alargado num passado recente e o contacto com ambiente hospitalar, tendo levado à seleção, transmissão e aumento destas estirpes na comunidade (66,67). A resistência da *K. pneumoniae* à Nitrofurantoína foi a que apresentou maior aumento durante o período de estudo. Segundo um estudo realizado na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, este resultado deve-se sobretudo ao aumento da prescrição do antibiótico Nitrofurantoína e do aumento da frequência desta bactéria nos últimos anos (60).

Segundo os estudos de Curto *et al* e de Passadouro *et al*, a resistência do *Proteus mirabilis* a Cotrimoxazol, Gentamicina e Nitrofurantoína tem valores semelhantes ao nosso estudo. Contudo, a sensibilidade à Amoxicilina, Cefuroxima-acetil e Ciprofloxacina é ligeiramente mais elevada em todo o período do estudo

(1,2). Segundo o Relatório Anual do Programa Prioritário da Direção-Geral da Saúde, estes resultados devem-se principalmente à menor prescrição destes antibióticos desde 2013 e 2017 (25).

A maioria dos estudos efetuados em Portugal sobre as infeções urinárias causadas por *Pseudomonas aeruginosa* apresentam valores de sensibilidade aos antibióticos Ceftazidima, Imipenem, Ciprofloxacina e Gentamicina semelhantes aos obtidos no presente estudo (1,2). Contudo, os nossos resultados revelaram maior sensibilidade aos antibióticos Piperacilina/Tazobactam e Amicacina comparativamente a estudos feitos a nível nacional e internacional (1,2,4). A *P. aeruginosa* foi a única bactéria em estudo que apresentou diminuição a todos os antibióticos testados entre 2014 e 2017, estando congruente com o Relatório Anual do Programa Prioritário da Direção-Geral da Saúde, que indica um esforço na diminuição do consumo de antibióticos (25).

A bactéria *Morganella morganii* no presente estudo apresentou sensibilidade semelhante aos antibióticos Amoxicilina e Amoxicilina/Ácido Clavulânico às obtidas noutros estudos realizados a nível nacional (2). Contudo, observou-se uma sensibilidade mais elevada durante o período em estudo aos antibióticos Cotrimoxazol, Gentamicina e Ciprofloxacina (2). Segundo estudo a nível nacional, a *M. morganii* apresentou resistência ao maior número de antibióticos, devido a ser uma bactéria maioritariamente de origem hospitalar (60).

A maioria dos estudos realizados em Portugal apresentaram resistências muito semelhantes das bactérias *Enterococcus spp* e *Staphylococcus saprophyticus* aos antibióticos Amoxicilina, Amoxicilina/Ácido Clavulânico, Levofloxacina e Nitrofurantoína (1,2,38,62). Não foi possível comparar a resistência ao antibiótico Cotrimoxazol no *Staphylococcus saprophyticus* porque não foi possível encontrar nenhum estudo nacional ou internacional com resultados para este antibiótico nesta bactéria.

Os resultados deste estudo indicam que para o tratamento de infeções urinárias deverão continuar a ser seguidas as orientações presentes na Norma da Direção-Geral da Saúde, que recomenda a prescrição dos antibióticos Fosfomicina e Nitrofurantoína, uma vez que estes, correspondem aos antibióticos para os quais os principais agentes etiológicos das infeções urinárias apresentaram menor resistência (51). Contudo, essa Norma deverá ser revista para alguns agentes etiológicos, nomeadamente a *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* e *M. morganii*, que apresentam valores de resistência elevados para esses antibióticos, para além do aumento da sua frequência na população portuguesa devido ao envelhecimento da população e das hospitalizações (1).

Por fim, importa salientar que, na maioria das diminuições da resistência aos antibióticos poderão estar associadas a medidas mais rigorosas definidas como padrões de uso de antibióticos, à aplicação de políticas alternativas de antibióticos, à vigilância implementada e/ou a um sistema de prevenção e controlo de infeção melhorado (22,43,55).

Este estudo apresentou várias limitações não permitindo obter resultados que poderiam ser essenciais para uma melhor avaliação das infeções urinárias e das resistências aos antibióticos e, deste modo, ajudar

os clínicos na prescrição de antibióticos de forma empírica. A maior limitação deste estudo foi não ter sido possível a obtenção de dados mais recentes e num maior período de tempo (5 anos ou mais) dos bacteriológicos de urina com os respetivos antibiogramas. Esta impossibilidade deveu-se à recente regulamentação da proteção de dados e à implementação do novo sistema de gestão de informação durante a fusão de laboratórios que não estava completamente integrado durante a recolha de dados para este estudo. Outra limitação foi o acesso a algumas variáveis importantes, nomeadamente: idade para todos os agentes etiológicos, sexo, informação clínica/patologia dos utentes com exames bacteriológicos de urina positivos e tipo de ITU.

Apesar das limitações elencadas, o tamanho da amostra, 59273 casos, por si só é um valor elevado em relação a outros estudos realizados em Portugal (1,2). Embora o desenho do estudo não tenha tido em conta dados como a idade e sexo dos doentes, a sintomatologia, a distinção na origem da infeção urinária, as doenças associadas, a cateterização, estes refletiram-se na avaliação e decisão do médico aquando da prescrição do antibiótico.

5. Conclusão

Os resultados obtidos neste estudo mostraram que, tal como observado noutros estudos, o agente etiológico mais frequente foi *E. coli*, embora, fossem observadas diferenças relativamente às outras bactérias implicadas nas ITU em ambulatório ao longo do período de estudo.

Estes resultados sugerem que o tratamento de ITU deverá ser ajustado para a comunidade em estudo.

Atualmente, a elevada resistência aos antibióticos constitui um problema de saúde pública a nível mundial.

O uso inadequado de antibióticos está identificado como a principal causa de resistência aos antibióticos.

Ao longo do período de estudo de 4 anos constatou-se diferenças significativas de resistência bacteriana aos antibióticos, observando-se, de um modo geral, para os principais agentes etiológicos implicados nas infeções urinárias, um aumento da resistência às Quinolonas e uma diminuição da resistência aos Aminoglicosídeos.

A *E. coli*, em média, apresentou percentagens de resistência aos antibióticos mais elevadas nos doentes idosos do que nas restantes faixas etárias. Por isso, quando a infeção urinária é causada por *E. coli*, o tratamento deverá ter em conta a idade do doente. Para além disso, este estudo permitiu concluir que para o tratamento de infeções urinárias em idosos, devem ser evitadas Quinolonas e Sulfonamidas.

Os resultados obtidos neste estudo mostram que os antibióticos geralmente administrados empiricamente para o tratamento de ITU podem não ser os mais indicados para o tratamento de infeções urinárias para alguns agentes etiológicos. Deste modo, torna-se relevante destacar, que a Fosfomicina e a Nitrofurantoína, com resistências inferiores a 5%, apresentam-se como ótimos candidatos a antibióticos de primeira escolha para o tratamento da ITU na comunidade.

Com este estudo foi possível identificar as bactérias mais implicadas nas infeções urinárias em doentes em regime de ambulatório, bem como os respetivos padrões de resistência aos antibióticos. Esta informação é útil para o clínico aquando da escolha do antibiótico a prescrever de forma empírica aos doentes com infeção urinária em regime de ambulatório. Este estudo pode também contribuir assim para a diminuição da resistência a antibióticos e da disseminação de estirpes resistentes, uma vez que, possibilita a instituição de um tratamento empírico adequado e, conseqüente, sucesso terapêutico no combate de infeções urinárias.

Por fim, é de salientar que apesar das limitações metodológicas apresentadas, principalmente a ausência de informação clínica e das variáveis sexo e idade, para todos os agentes etiológicos, acredita-se que os dados encontrados neste estudo poderão contribuir na orientação empírica de ITU da comunidade e orientar estudo futuro com a atual população do laboratório privado. Também poderá ajudar na sensibilização dos clínicos para a necessidade de uma prescrição racional de antibióticos e, deste modo, diminuir a morbidade e a mortalidade incrementadas pelo insucesso terapêutico, essencialmente devido ao uso abusivo e indiscriminado de antibióticos.

A análise bacteriológica de urina não é habitualmente obrigatória para o diagnóstico e tratamento de cistites não complicadas, sendo muitas vezes suficientes as características clínicas e a realização do teste à urina com tira reagente. Por isto, existe escassez de estudos sobre infecções urinárias. Assim, seria ideal realizar novo estudo correspondendo à realidade atual do laboratório privado. Nesse estudo seria relevante ter em conta variáveis, nomeadamente, idade, sexo, tipo de ITU, sintomatologia, cateterização e outros possíveis fatores de risco para resistência aos antibióticos, como a antibioterapia prévia, a hospitalização recente ou a presença de ITU recorrentes. Para complementar esse novo estudo seria também importante para os clínicos incluir os doentes que teriam dois ou mais agentes etiológicos presentes nas infecções urinárias.

Referências Bibliográficas

1. Curto C, Rosendo I, Santiago L. Perfil de Sensibilidade aos Antibióticos na Infecção Urinária em Ambulatório no Distrito de Coimbra: Um Estudo Transversal. *Acta Med Port* [Internet]. 2019;32(9):568. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.10862> RESUMO
2. Passadouro R, Fonseca R, Figueiredo F, Lopes A, Fernandes C. Avaliação do Perfil de Sensibilidade aos Antibióticos na Infecção Urinária da Comunidade. *Acta Med Port* [Internet]. 2014;27(6):737–42. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/5352/4154%0A>
3. Costa T, Linhares I, Ferreira R, Neves J, Almeida A. Frequency and Antibiotic Resistance of Bacteria Implicated in Community Urinary Tract Infections in North Aveiro Between 2011 and 2014. *Microb Drug Resist* [Internet]. Maio de 2018;24(4):493–504. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/mdr.2016.0318>
4. Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. Fevereiro de 2016;29(1):73–9. Disponível em: <http://journals.lww.com/00001432-201602000-00013>
5. Martins F, Vitorino J, Abreu A. Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados em urinas: Na Região do Vale do Sousa e Tâmega. *Acta Med Port* [Internet]. 2010;23(4):641–6. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/692/370%0A>
6. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000–2009). *BMC Infect Dis* [Internet]. 18 de Dezembro de 2013;13(19). Disponível em: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-13-19>
7. Mendo A, Antunes J, Costa MC, Pereira PM, Monteiro C, Gomes CF, et al. Frequência de infecções urinárias em ambulatório: dados de um laboratório de Frequência de Infecções Urinárias em Ambulatório – dados de um laboratório de Portugal. Part I. *Rev Lusófona Ciências e Tecnol da Saúde* [Internet]. 2008;5(2):216–23. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10437/2142%0A>
8. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2012;40(6):554–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.08.003>
9. Tabibian JH, Gornbein J, Heidari A, Dien SL, Lau VH, Chahal P, et al. Uropathogens and Host

- Characteristics. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1 de Dezembro de 2008;46(12):3980–6. Disponível em: <https://jcm.asm.org/content/46/12/3980>
10. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. Novembro de 2009;34(5):407–13. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857909002143>
 11. Narciso A, Fonseca F, Cerqueira S, Duarte A. Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010. *Acta Urológica* [Internet]. 2011;1:16–21. Disponível em: <https://apurologia.pt/acta/1-2011/susc-ant-bact-cist.pdf%0A>
 12. Fleming A, Barry L, Byrne S, Prentice M. Antimicrobial susceptibility of long term care facility and general practice urine samples in patients 65 years and older: an observational study. *Eur J Public Health* [Internet]. 24 de Outubro de 2016;27(2):307–12. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurpub/article-lookup/doi/10.1093/eurpub/ckw138>
 13. Seitz M, Stief C, Waidelich R. Local epidemiology and resistance profiles in acute uncomplicated cystitis (AUC) in women: a prospective cohort study in an urban urological ambulatory setting. *BMC Infect Dis* [Internet]. 16 de Dezembro de 2017;17(1):685. Disponível em: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2789-7>
 14. Yılmaz N, Ağuş N, Bayram A, Şamlıoğlu P, Cem Şirin M, Derici YK, et al. Antimicrobial susceptibilities of escherichia coli isolates as agents of community-acquired urinary tract infection (2008–2014). *Turk Urol Derg* [Internet]. 2016;42(1):32–6. Disponível em: www.turkishjournalofurology.com
 15. Rahman F, Chowdhury S, Rahman MM, Ahmed D, Hossain A. Antimicrobial Resistance Pattern of Gram-negative Bacteria Causing Urinary Tract Infection. *Stamford J Pharm Sci*. 1970;2(1):44–50.
 16. Wagenlehner FME, Hoyme U, Kaase M, Fünfstück R, Naber KG, Schmiemann G. Uncomplicated Urinary Tract Infections. *Dtsch Arzteblatt Online* [Internet]. 17 de Junho de 2011;108(24):415–23. Disponível em: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2011.0415>
 17. Francesco MA, Ravizzola G, Peroni L, Negrini R, Manca N. Urinary tract infections in Brescia, Italy: Etiology of uropathogens and antimicrobial resistance of common uropathogens. *Med Sci Monit* [Internet]. 2007;13(6):136–44. Disponível em: <https://www.medscimonit.com/download/index/idArt/484100%0A>
 18. Pires MCDS, Frota KDS, Martins Junior P de O, Correia AF, Cortez-Escalante JJ, Silveira CA. Prevalência e susceptibilidades bacterianas das infecções comunitárias do trato urinário, em Hospital Universitário de Brasília, no período de 2001 a 2005. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. Dezembro de 2007;40(6):643–7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-

- 86822007000600009&lng=pt&tlng=pt
19. Tinoco M, Santos M, Reitor C, Rodrigues A, Monteiro J. Polissacarídeo de *Escherichia coli* na Prevenção da Infecção do Trato Urinário Recorrente: Uma Revisão Baseada na Evidência. *Acta Med Port* [Internet]. 29 de Março de 2018;31(3):165–9. Disponível em: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/9367>
 20. Carraro-Eduardo JC, Gava IA. O uso de vacinas na profilaxia das infecções do trato urinário. *J Bras Nefrol* [Internet]. Junho de 2012;34(2):178–83. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002012000200011&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
 21. Hryniewicz K, Szczypa K, Sulikowska A, Jankowski K, Betlejewska K, Hryniewicz W. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 de Junho de 2001;47(6):773–80. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/47.6.773>
 22. Kang C, Kim J, Park DW, Kim B, Ha U, Lee S-J, et al. Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Infect Chemother* [Internet]. 2018;50(1):67–100. Disponível em: <https://icjournal.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2018.50.1.67>
 23. Rocha D, Silva A, Pereira A, Borges A, Rodrigues É, Osório N, et al. Urinary tract infections and blood groups : Do they relate ? *Int Invent J Med Med Sci* [Internet]. 2015;2(5):66–72. Disponível em: http://www.ci.uc.pt/qfm/wp-content/uploads/2017/08/Rocha_2015.pdf%0A
 24. Silva CHPM, Neufeld PM, Leite CQF, Sato DN. *Bacteriologia e micologia para o laboratório clínico*. Rio de Janeiro: Revinter; 2006.
 25. Direção-Geral da Saúde. *Infeções e Resistências aos Antimicrobianos: Relatório Anual do Programa Prioritário 2018* [Internet]. Direção Geral da Saúde. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2018. 1–37 p. Disponível em: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-1003038-pdf.aspx?v=%3D%3DDwAAAB%2BLCAAAAAAABArySzltzVUy81MsTU1MDAFahzFEfkPAAA%0A>
 26. Barroso H, Silvestre AM, Taveira N. *Microbiologia médica*. Lisboa: Lidel; 2014.
 27. Fonseca JV, Morais M, Rodrigues AP. Urinary tract infections on the Portuguese general practitioner sentinel network – preliminary data of 2016. Em: 22nd Wonca Europe Conference [Internet] [Poster]. Praga; 2017. Disponível em: <http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/5099/1/ITU.PDF%0A>
 28. Correia C, Costa E, Peres A, Alves M, Pombo G, Estevinho L. Etiologia das Infecções do Tracto Urinário e sua Susceptibilidade aos Antimicrobianos. *Act Med Port* [Internet]. 2007;20(6):543–9. Disponível em:

- <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/892/566%0A>
29. Costa L, Príncipe P. Infecção do trato urinário. Rev Port Clin Geral [Internet]. 2005;21(2):2019–225. Disponível em: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10126%0A>
30. Rossignol L, Maugat S, Blake A, Vaux S, Heym B, Le Strat Y, et al. Risk factors for resistance in urinary tract infections in women in general practice: A cross-sectional survey. J Infect [Internet]. Setembro de 2015;71(3):302–11. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445315001905>
31. Rolo F, Parada B, Moreira P. Guia de prática clínica: Cistite não complicada na mulher [Internet]. Associação Portuguesa de Urologia, editor. Lisboa: Zambon; 2008. 1–32 p. Disponível em: <https://www.apurologia.pt/pdfs/Guia-cistite.pdf%0A>
32. Saperston KN, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. A Comparison of Inpatient Versus Outpatient Resistance Patterns of Pediatric Urinary Tract Infection. J Urol [Internet]. Maio de 2014;191(5S):1608–13. Disponível em: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2013.10.064>
33. Demiray T, Yilmaz K, Aydemir Ö, Köroglu M, Özbek A, Halis F, et al. Microbiological evaluation of urinary tract infections in elderly men with benign prostatic hiperplasia. Turkish J Geriatr [Internet]. 2016;19(3):183–8. Disponível em: <http://geriatri.dergisi.org/abstract.php?id=948%0A>
34. Carrondo MC, Moita JJ. Potentially preventable urinary tract infection in patients with type 2 diabetes – A hospital-based study. Obes Med [Internet]. Março de 2020;17:100190. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2451847620300105>
35. Ramalhinho I, Ribeirinho M, Vieira I, Cabrita J. A Evolução do Consumo de Antibióticos em Ambulatório em Portugal Continental 2000–2009. Acta Med Port [Internet]. 2012;25(1):20–8. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1/9%0A>
36. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance [Internet]. World Health Organization; 2001. 1–105 p. Disponível em: https://www.who.int/drugresistance/en/WHO_Global_Strategy_English.pdf%0A
37. Damjanov I. Pathology for the Health Professions. St. Louis: Elsevier Saunders; 2012.
38. Simões A, Lima M, Brett A, Queiroz C, Chaves C, Oliveira H, et al. Infecções Urinárias Causadas por Enterobacteriaceae Produtoras de β -Lactamases de Espectro Expandido Adquiridas na Comunidade num Hospital de Nível III – Um Estudo Retrospetivo. Acta Med Port [Internet]. 1 de Julho de 2020;33(7–8):466–74. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.12338>
39. Kresken M, Körber-Irrgang B, Biedenbach DJ, Batista N, Besard V, Cantón R, et al. Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with

- community-acquired urinary tract infections in three European countries. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(1):63.e1-63.e5.
40. Wiedemann B, Heisig A, Heisig P. Uncomplicated Urinary Tract Infections and Antibiotic Resistance—Epidemiological and Mechanistic Aspects. *Antibiotics* [Internet]. 22 de Julho de 2014;3(3):341–52. Disponível em: <http://www.mdpi.com/2079-6382/3/3/341>
 41. Stewardson AJ, Vervoort J, Adriaenssens N, Coenen S, Godycki-Cwirko M, Kowalczyk A, et al. Effect of outpatient antibiotics for urinary tract infections on antimicrobial resistance among commensal Enterobacteriaceae: a multinational prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. Setembro de 2018;24(9):972–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X18300314>
 42. Melo LS de, Ercole FF, Oliveira DU de, Pinto TS, Victoriano MA, Alcoforado CLGC. Urinary tract infection: a cohort of older people with urinary incontinence. *Rev Bras Enferm* [Internet]. Agosto de 2017;70(4):838–44. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672017000400838&lng=en&tlng=en
 43. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE, et al. EAU Guidelines on Urological Infections [Internet]. EAU Guidelines Office; 2018. 1–66 p. Disponível em: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
 44. Ferreira WFC, Sousa JCF. *Microbiologia*. Lisboa: Lidel; 2000.
 45. Alves MJ, Barreira JCM, Carvalho I, Trinta L, Perreira L, Ferreira ICFR, et al. Propensity for biofilm formation by clinical isolates from urinary tract infections: developing a multifactorial predictive model to improve antibiotherapy. *J Med Microbiol* [Internet]. 1 de Março de 2014;63(3):471–7. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.071746-0>
 46. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial susceptibility testing EUCAST disk diffusion method [Internet]. Version 8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2020. Disponível em: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/2020_manuals/Manual_v_8.0_EUCAST_Disk_Test_2020.pdf
 47. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial susceptibility testing EUCAST: disk diffusion method [Internet]. Version 5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2015. Disponível em: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/Manual_v_5.0_EUCAST_Disk_Test.pdf%0A
 48. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Antimicrobial susceptibility testing:

- EUCAST disk diffusion method [Internet]. Version 4. Eucast. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2014. Disponível em: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/Manual_v_4.0_EUCAST_Disk_Test.pdf
49. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [Internet]. Version 10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2020. Disponível em: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf
50. Aryee A, Price N. Antimicrobial stewardship – can we afford to do without it? *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. Fevereiro de 2015;79(2):173–81. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.12417>
51. Direção-Geral da Saúde. Norma da Direção-Geral da Saúde – 015/2011 [Internet]. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2011. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0152011-de-30082011-jpg.aspx>
52. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1
53. European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, second update [Internet]. ECDC. Stockholm: ECDC; 2019. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-rev-2.pdf>
54. Direção-Geral da Saúde. Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistências aos Antimicrobianos 2017 [Internet]. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2017. Disponível em: https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/12/DGS_PCIRA_V8.pdf
55. Direção-Geral da Saúde. Plano Nacional de Combate à Resistência aos Antimicrobianos 2019–2023: Âmbito do Conceito «Uma Só Saúde» [Internet]. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2019. Disponível em: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/plano-nacional-de-combate-a-resistencia-aos-antimicrobianos-2019-2023-pdf.aspx>
56. Aslam S, Albo M, Brubaker L. Recurrent Urinary Tract Infections in Adult Women. *JAMA* [Internet]. 18 de Fevereiro de 2020;323(7):658–65. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2760447>
57. Loureiro RJ, Roque F, Teixeira Rodrigues A, Herdeiro MT, Ramalheira E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Rev Port Saúde Pública* [Internet].

- Janeiro de 2016;34(1):77–84. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S087090251500067X>
58. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial Consumption 2015. Em: ECDC Annual epidemiological report for 2015 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2018. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-2015-AMC-rev.pdf%0A>
 59. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption. Em: Annual epidemiological report for 2017 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2018. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-consumption-annual-epidemiological-report-2017.pdf%0A>
 60. Gomes M. Relação Entre as Resistências Aos Antibióticos e o Consumo de Antibióticos em Portugal [Internet] [Dissertação de Mestrado]. Universidade de Lisboa – Faculdade de Medicina; 2018. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10451/39441%0A>
 61. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 de Março de 2011;52(5):e103–20. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciq257>
 62. Borges de Sousa RP. Infecções do Trato Urinário da Comunidade da Ilha do Faial, Determinadas no Hospital da Horta EPER – 2016. *Acta Urológica Port* [Internet]. 24 de Julho de 2018;35(1–2):20–7. Disponível em: <http://www.actaurologicaportuguesa.com/index.php/aup/article/view/47>
 63. Vidal HES. Agentes etiológicos de infecções urinárias em ambulatório [Internet] [Dissertação de Mestrado]. Universidade de Aveiro – Departamento de Ciências Médicas; 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10773/15777%0A>
 64. Diaz RCS. Prevalência e resistência de *Escherichia coli* em ambulatório [Internet] [Dissertação de Mestrado]. Biology. Universidade de Aveiro – Departamento de Biologia; 2009. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10773/873%0A>
 65. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: The ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2012;39(1):45–51. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013>
 66. Caneiras C, Lito L, Melo-Cristino J, Duarte A. Community- and Hospital-Acquired *Klebsiella pneumoniae* Urinary Tract Infections in Portugal: Virulence and Antibiotic Resistance. *Microorganisms* [Internet]. 16 de Maio de 2019;7(5):138. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/5/138>
 67. Marques C, Menezes J, Belas A, Aboim C, Cavaco-Silva P, Trigueiro G, et al. *Klebsiella pneumoniae* causing urinary tract infections in companion animals and humans: population structure,

- antimicrobial resistance and virulence genes. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 de Março de 2019;74(3):594–602. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/74/3/594/5237779>
68. Sysmex. Sysmex UF- 1000 i: Analisador automático das partículas de urina [Internet]. São Paulo: Sysmex; 2017. Disponível em: https://www.sysmex.com/la/pt/Products/Documents/UF1000i_PT_v02_low.pdf%0A
69. Becton Dickinson. Instruções de utilização - Meios em placa prontos a usar [Internet]. Heidelberg: Becton Dickinson; 2012. Disponível em: <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=9090%0A>
70. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* [Internet]. 31 de Agosto de 2018;67(6):e1–94. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/67/6/e1/5046039>

Anexo 1 – Procedimento

A – Procedimento de recolha e laboratorial de amostras com exame bacteriológico de urina:

A recolha da amostra é obtida a partir da primeira urina da manhã, caso não seja possível, procede-se à recolha de urina que tenha permanecido durante pelo menos três horas na bexiga utilizando a técnica do jato médio, após higiene com água e sabão. Nas crianças (até aos dois anos de idade) a técnica do jato médio não é viável devido ao facto de não controlarem o esfíncter, sendo desde modo necessário recorrer à utilização de um saco coletor de urina. Neste método, após a higienização da região perianal da criança é colocado o saco de colheita, o qual é controlado a cada trinta minutos. Após micção, o saco é retirado, fechado e transportado num frasco de recolha de urina. Nos doentes algaliados, com a bexiga vazia, é necessário clampar a algália durante 10 a 15 minutos, acima da derivação, na zona de borracha. De seguida, desinfeta-se o local a puncionar com álcool a 70% e aspira-se a urina (10 a 20 mL) com agulha e seringa estéril. Por fim, colocar a urina num recipiente esterilizado.

A colheita de urina é transportada e refrigerada a 4°C até ao processamento.

Relativamente à prática laboratorial importa referir algumas considerações, nomeadamente:

- Todas as urinas foram analisadas no Sysmex UF 1000™. Este equipamento realiza o exame citobacteriológico da urina indicando a presença de células epiteliais, leucócitos, eritrócitos, bactérias, leveduras, cilindros e cristais. Este tipo de tecnologia apresenta sensibilidade analítica e valor preditivo negativo elevados, o que o torna ideal como procedimento de triagem, em que a máxima sensibilidade é necessária para diagnosticar amostras com elementos anormais. As amostras sem alterações são consideradas como negativas (à exceção de crianças, grávidas, homens, doentes algaliados e diabéticos) não havendo necessidade de realizar o exame microscópico e cultural; as amostras sinalizadas pelo equipamento e que apresentem elementos anormais (muitas células epiteliais tubulares, leucócitos e bactérias, cristais, eritrócitos e leveduras) são indicadas para realização posterior da análise microscópica manual do sedimento urinário e exame cultural (68).
- As urinas com elementos anormais foram semeadas em meio de cultura CLED (do inglês, Cystine Lactose Electrolyte Deficient)(69).
- Após 24 a 48 horas de incubação em estufa de aerobiose a 37°C são visualizadas as placas de agar e contado o número de unidades formadoras de colónias (UFC), bem como as respetivas características morfológicas das colónias, sendo o resultado interpretado da seguinte forma (43,70):
 - Cultura negativa, quando não ocorre crescimento;
 - Bacteriúria não significativa, quando ocorre uma contagem igual ou inferior a 10³ UFC/mL;

- Bacteriúria duvidosa/Flora polimicrobiana, quando ocorre uma contagem entre 10^3 e 10^5 UFC/mL, com presença de 3 ou mais estirpes sem predomínio;
- Bacteriúria significativa, quando ocorre uma contagem igual ou superior a 10^5 UFC/mL ou superior a 10^3 UFC/mL quando homem, doente algaliado, doente diabético ou com informação relevante à infecção urinária. Neste caso deve-se partir para a identificação do microrganismo, quando está presente apenas uma estirpe, ou quando as colónias predominantes conseguem assumir uma contagem igual ou superior a 10^5 UFC/mL;
- O TSA foi realizado a todos os agentes etiológicos identificados nas bacteriúrias positivas.
- A identificação das estirpes foi executada através do sistema automatizado VITEK 2™, da bioMérieux® e o TSA foi realizado através do método de difusão em disco de Kirby & Bauer (47).

Anexo 2 – Gráficos e Tabelas



Figura B – Evolução temporal da percentagem das bactérias predominantes nos exames bacteriológicos de urina positivos entre 2014 e 2017.

Tabela C - Distribuição percentual da resistência dos agentes etiológicos aos antibióticos.

Bactéria	n.º isolados	Antibióticos														
		AM	AMC	PIP/TAZ	MEL	CXM	CFM	CAZ	IMI	SXT	GN	AMK	CIP	LEV	NIT	FOS
<i>Escherichia coli</i>																
2014	8112	46%	16%			9%				24%	8%		21%		3%	1%
2015	9446	47%	17%		3%	9%				25%	8%		20%		2%	2%
2016	9957	47%	18%		4%	9%				24%	8%		20%		2%	2%
2017	11070	47%	18%		6%	9%				25%	8%		22%		2%	1%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>																
2014	1448	100%	30%			27%	22%			33%	18%		34%		49%	
2015	1781	100%	34%		5%	30%	22%			34%	20%		35%		50%	
2016	2156	100%	36%		8%	32%	23%			36%	22%		37%		59%	
2017	2460	100%	35%		9%	29%	21%			35%	20%		40%		71%	
<i>Proteus mirabilis</i>																
2014	524	39%	7%			5%				31%	15%		29%		100%	
2015	635	38%	9%		6%	3%				28%	14%		23%		100%	
2016	784	42%	7%		7%	4%				33%	16%		27%		100%	
2017	1000	36%	8%		7%	4%				29%	15%		32%		100%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>																
2014	223			26%				20%	25%		20%	11%	39%			
2015	313			22%				15%	22%		15%	5%	39%			
2016	485			22%				17%	23%		14%	7%	37%			
2017	455			20%				16%	18%		13%	5%	30%			
<i>Morganella morganii</i>																
2014	128	100%	100%			100%	14%			47%	26%		34%		100%	
2015	184	100%	100%			100%	21%			41%	22%		37%		100%	
2016	198	100%	100%			100%	19%			50%	30%		43%		100%	
2017	221	100%	100%			100%	15%			38%	26%		50%		100%	
<i>Enterococcus spp</i>																
2014	349	1%	1%											24%	2%	3%
2015	417	0%												26%	1%	4%
2016	526	0%												21%	1%	8%
2017	504	1%												24%	1%	6%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>																
2014	264	0%	0%							2%				0%	0%	
2015	193	2%								4%				1%	1%	
2016	218	1%								1%				0%	0%	
2017	203	1%								3%				0%	0%	

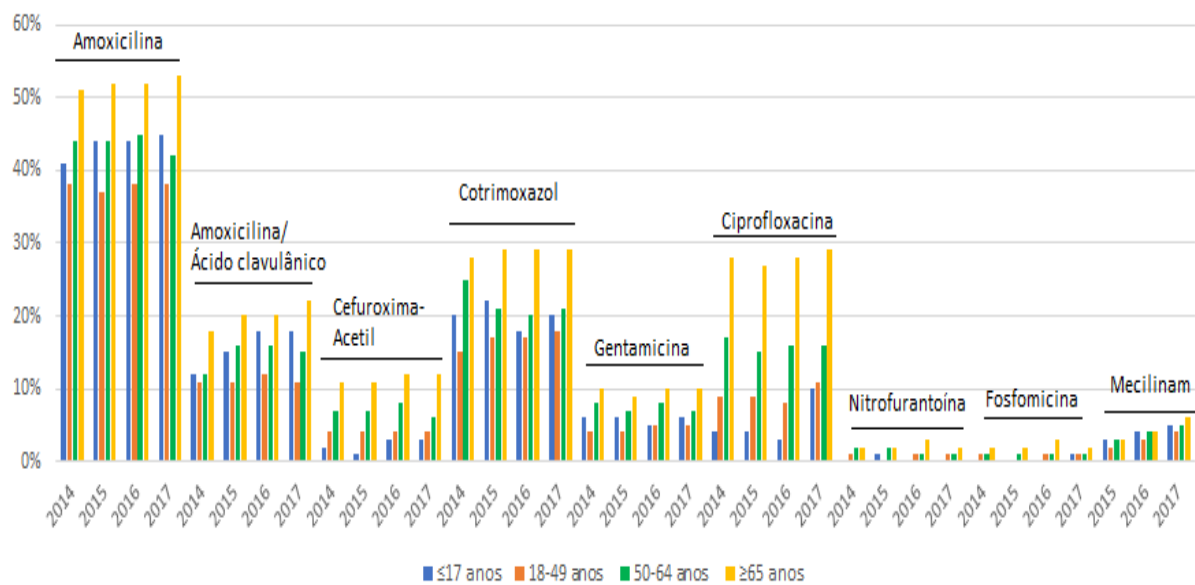


Figura D – Percentagens da resistência aos antibióticos para a *E. coli* distribuídos por ano (2014–2017) e faixa etária.