

**Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Microbiologia
Curso de Especialização em Microbiologia**

**INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO POR *ESCHERICHIA COLI*
UROPATOGÊNICA: UMA REVISÃO**

MARCOS VINÍCIUS SILVA

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fátima Soares Motta Noronha

BELO HORIZONTE-MG

2012

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Microbiologia
Curso de Especialização em Microbiologia

INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO POR *ESCHERICHIA COLI*
UROPATOGÊNICA: UMA REVISÃO

MARCOS VINÍCIUS SILVA

Monografia apresentada à
Universidade Federal de Minas Gerais,
como parte das exigências do curso de
Pós-Graduação Lato Sensu em
Microbiologia aplicada às Ciências da
Saúde, para obtenção do título de
Especialista em Microbiologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fátima Soares Motta Noronha

Belo Horizonte-MG

2012

**Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Microbiologia
Curso de Especialização em Microbiologia**

**INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO POR
ESCHERICHIA COLI UROPATOGÊNICA: UMA REVISÃO**

MARCOS VINÍCIUS SILVA

Belo Horizonte, 24 de Abril de 2012

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Fátima Soares Motta Noronha
(Orientadora)

Prof^a. Dr^a. Viviane Alves Gouveia
(MEMBRO)

Dr. César Lúcio Lopes de Faria Júnior
(MEMBRO)

Data de Aprovação: 24/04/2012.

Agradecimentos

Agradeço primariamente a Deus, pela força que me foi concedida e principalmente pela oportunidade de estar aqui vivenciando este momento tão importante para minha vida.

Aos meus pais, Jorge Luciano e Vilma Fonseca, pelo amor incondicional. Por me apoiarem nos momentos em que me senti inseguro nesta caminhada que, muitas das vezes, se tornou turbulenta. E principalmente, pelas incontáveis renúncias pessoais realizadas para me proporcionarem este momento de imensa alegria.

Aos Bioquímicos Eugênio e Wilson, pela simplicidade, competência e disponibilidade, verdadeiros exemplos de profissionais. Exemplo este, que me incentivou a lutar cada vez mais pelos meus ideais.

A todos os profissionais do Laboratório Dantas Moreira, pela torcida sempre presente nesta caminhada. Além de profissionais, verdadeiros companheiros e amigos que sempre me apoiaram nos momentos de alegria e tristeza.

A professora e orientadora Fátima, pela simplicidade, competência e disponibilidade, um verdadeiro exemplo de professora.

A minha irmã Júlia, pela torcida sempre presente nesta caminhada.

E aos meus amigos de caminhada, Douglas, Emmanuel e Luciana, que sempre me ajudaram, direta ou indiretamente, na conquista deste tão desejado projeto.

A todos vocês, meus sinceros agradecimentos!

“Tudo o que um sonho precisa para ser realizado é alguém que acredite que ele possa ser realizado.”

(Roberto Shinyashiki)

Resumo

As infecções do trato urinário (ITU) estão entre os quadros clínicos mais frequentes que acometem o ser humano, sendo a segunda morbidade mais comum na população em geral. No aspecto clínico, a ITU pode ser dividida em cistite e pielonefrite. Quando sintomática, o quadro clínico de ITU pode ser característico para o diagnóstico apresentando um ou mais dos sinais ou sintomas: disúria, polaciúria, dor lombar, febre e calafrios, urgência miccional, nictúria e urina turva. Entretanto existem aquelas assintomáticas e as recorrentes, quadros que precisam de maior cuidado no diagnóstico e tratamento.

A urocultura quantitativa é um exame importante no diagnóstico laboratorial de uma ITU, pois pode demonstrar a existência de infecção, permite a identificação do agente e o estudo de sua suscetibilidade aos antimicrobianos. Entre os microrganismos associados à ITU *Escherichia coli* ganha papel de destaque. A grande maioria de ITU é causada por *Escherichia coli*, uma bactéria pertencente ao grupo das *Enterobacteriaceae*, cujo habitat normal é o trato gastrointestinal do ser humano e dos animais de sangue quente. Em função de seus fatores de virulência e dos quadros clínicos que provoca *Escherichia coli* pode ser dividida nas classes: *Escherichia coli* Uropatogênica (UPEC), *Escherichia coli* Enteropatogênica (EPEC), *Escherichia coli* Enterotoxigênica (ETEC), *Escherichia coli* Enterohemorrágica (EHEC), *Escherichia coli* Enteroinvasiva (EIEC) e *Escherichia coli* Enteroagregativa (EAEC).

UPEC é considerada o principal agente causador das ITU e responsável por aproximadamente 80% das mesmas, como mostram estudos realizados em diferentes regiões do Brasil e de outros países. Entre os fatores de virulência já descritos para UPEC estão: adesinas, sistemas de captação de ferro, toxinas, polissacarídeos capsulares. Estes fatores habilitam o microrganismo a ligar-se a tecidos e superfícies do hospedeiro e escapar à ação do sistema imunológico do hospedeiro.

Atualmente, em sua maioria, o tratamento preconizado pelo Conselho Federal de Medicina para uma ITU é realizado com a utilização dos seguintes

fármacos: Sulfametoxazol+Trimetoprim, Quinolonas e Fluoroquinolonas, Beta-lactâmicos e Nitrofurantoína.

Palavras-chave: *Escherichia coli*, UPEC, ITU, Cistite, Pielonefrite.

Abstract

The Urinary Tract Infections (UTI) are one of the most frequent bacterial infections affecting humans, being the second most common infection in the general population. From the clinical aspect, the UTI can be divided into cystitis and pyelonephritis. When symptomatic, the clinical features of UTI may be characteristic for the diagnosis, including dysuria, urinary frequency, back pain, fever and chills, urinary urgency, nocturia, and cloudy urine. However there are those asymptomatic and also those that are recurrent, clinical entities that need special attention in the diagnosis and treatment.

The quantitative urine culture is a very important test for the laboratory diagnosis of a UTI since it indicates the presence of infection, allows the identification of the organism causing the infection and the study of their antimicrobial susceptibility. The great majority of UTI is caused by *Escherichia coli*, a bacterium belonging to the family *Enterobacteriaceae*, whose normal habitat is the gastrointestinal tract of humans and animals of hot blood. Because of its virulence factors and conditions associated with *Escherichia coli* these bacteria can be divided into *Escherichia coli* Uropatogênica (UPEC), *Escherichia coli* Enteropatogênica (EPEC), *Escherichia coli* Enterotoxigênica ETEC, *Escherichia coli* Enterohemorrágica (EHEC), *Escherichia coli* Enteroinvasiva (EIEC) e *Escherichia coli* Enteroagregativa (EAEC).

UPEC is considered the main causative agent of UTI and accounts for approximately 80% of them, as shown by studies conducted in different regions of Brazil and other countries. The known virulence factors of UPEC are: adhesins, iron acquisition systems, toxins and capsular polysaccharides. These factors make the microorganism capable of fixing the cells and tissues of host surfaces and allow these bacteria to escape the host's immune system.

Currently, as preconized by the Conselho Federal de Medicina, the treatment of the great majority of UTI is accomplished using the following drugs: sulfamethoxazole + trimethoprim, quinolones and fluoroquinolones, betalactams and Nitrofurantoina.

Key words: UTI, cystitis, pyelonephritis, *Escherichia coli*.

Lista de Figuras

Figura 1: Mecanismo de ação do Urovaxom®	26
--	----

Siglas

ITU – Infecção do Trato Urinário

UPEC – *Escherichia coli* Uropatogênica

EPEC – *Escherichia coli* Enteropatogênica

ETEC – *Escherichia coli* Enterotoxigênica

EHEC – *Escherichia coli* Enterohemorrágica

EIEC – *Escherichia coli* Enteroinvasiva

EAEC – *Escherichia coli* Enteroagregativa

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

µL- Microlitro

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

G – Guanina

C – Citosina

mL – Mililitro

Ágar CLED – Ágar Azul de Bromotimol Lactose Cistina

UFC – Unidade Formadora de Colônia

ESBL – Beta Lactamases de Espectro Estendido

ExPEC – *Escherichia coli* Patogênica Extra Intestinais

NMEC – *Escherichia coli* associada à Meningite no Recém-Nascido

SePEC – *Escherichia coli* associada a Septicemias

Sumário

Resumo	I
Abstract	III
Lista de Figuras	IV
Siglas	V
I - Introdução	1
II – Objetivo Geral	3
III – Metodologia	3
IV – Justificativa	4
V – Revisão de Literatura	6
V.I – Infecções do Trato Urinário	6
V.II – Infecções do Trato Urinário Recorrentes	9
V.III – <i>Enterobacteriaceae</i>	11
V.IV – <i>Escherichia coli</i>	12
V.V – Classificação de <i>Escherichia coli</i>	13
V.VI – <i>Escherichia coli</i> Uropatogênica	14
V.VII – Sorotipos de UPEC	14
V.VIII – Fatores de Virulência de UPEC.....	15
V.IX – Tratamento das Infecções do Trato Urinário	19
V.X – Tratamento da Cistite Sintomática	21
V.XI – Tratamento da Pielonefrite Sintomática	22
V.XII – Resistência aos Antimicrobianos Utilizados no Tratamento das Infecções do Trato Urinário.....	23
V.XIII – Profilaxia das Infecções do Trato Urinário.....	24
V.XIV – Incidência de UPEC no Brasil na Última Década.....	26
VI – Conclusão	28
VII – Referências Bibliográficas.....	29

I - Introdução

A infecção do trato urinário (ITU) está entre as mais frequentes infecções bacterianas que acometem o ser humano, sendo a segunda infecção mais comum na população em geral, predominando entre os pacientes adultos do sexo feminino (CORREIA, COSTA, PERES, et al., 2007).

No aspecto clínico, as infecções do trato urinário podem ser divididas em dois grupos: infecções do trato urinário inferior ou cistite, onde a proliferação bacteriana restringe-se à uretra e à bexiga e infecções do trato urinário superior ou pielonefrite, onde a infecção se instala nos rins e pelve (CORREIRA, COSTA, PERES, et al., 2007).

A contaminação do trato urinário pode ocorrer de três maneiras diferentes: a ascendente, a partir da microbiota fecal e uretral, a hematogênica, em que a bactéria infecta o sangue e secundariamente atinge o aparelho urinário e a linfática. Embora ainda conflitantes, os dados existentes sobre a via hematogênica indicam a necessidade de maiores investigações sobre o papel desta via nas infecções crônicas (PIRES, FROTA, JÚNIOR, et al., 2007).

Quando sintomática, o quadro clínico de ITU pode ser caracterizado por disúria, polaciúria, dor lombar, febre e calafrios, urgência miccional, nictúria, urina turva e/ou avermelhada e pela presença de piúria e hematória, respectivamente (PIRES, FROTA, JÚNIOR, et al., 2007).

A urocultura quantitativa é um exame muito importante para o diagnóstico laboratorial de uma ITU, pois indica a existência de infecção, o isolamento e identificação do uropatógeno bem como a realização de testes para avaliar sua suscetibilidade aos antimicrobianos (SATO, SVIDZINSKI, CONSOLARO, et al., 2005; HÖRNER, VISSOTO, MASTELLA, et al., 2006).

Escherichia coli é uma bactéria anaeróbia facultativa pertencente ao grupo das *Enterobacteriaceae*, cujo habitat normal é o trato gastrintestinal do ser humano e dos animais de sangue quente, e acidentalmente causa doenças em seus hospedeiros, nas quais a participação de fatores predisponentes do hospedeiro bem como os diferentes fatores de virulência da bactéria são determinantes (KAPER & NATARO & MOBLEY, 2004; BROOKS, CARROL, BUTEL, et al., 2009).

E. coli uropatogênica (UPEC) é considerada o principal agente causador de ITU, responsável por cerca de 80% das mesmas e tendo a rota ascendente como a principal via de contaminação (TIBA & NOGUEIRA & LEITE, 2009; HAGAN, LLOYD, RASKO, et al., 2010).

Infecções recorrentes do trato urinário são situações clínicas relativamente comuns ocorrendo em aproximadamente 20 a 40% dos pacientes e caracteriza-se quando são observados três ou mais episódios sintomáticos em um período de 12 meses (RIYUZO & MACEDO & BASTOS, 2007).

O diagnóstico da ITU pode ser obtido após o crescimento de pelo menos 100.000 UFC/mL em uma urocultura quantitativa, a partir de amostra obtida de jato médio e de maneira asséptica. Mas em algumas situações especiais, como em pacientes que apresentam infecções recorrentes, pacientes idosos ou pacientes em uso de antimicrobianos, o crescimento de 10.000 UFC/mL deve ser considerado como forte indicativo de ITU (PIRES, FROTA, JÚNIOR, et al., 2007).

O tratamento para as ITU pode variar de acordo com o agente etiológico, sintomas do paciente e estado de saúde do mesmo. Atualmente as estratégias envolvem a utilização de esquemas terapêuticos que minimizem o aparecimento de efeitos adversos e o surgimento de microrganismos resistentes, sendo utilizado antimicrobianos pertencentes as classes de Nitrofuranos, Quinolonas, Fluoroquinolonas, Beta-lactâmicos e Sulfas (CORREIA, COSTA, PERES, et al., 2007).

II – Objetivo Geral

Buscar maior conhecimento sobre *Escherichia coli* Uropatogênicas com ênfase em fatores de virulência, tratamento e dados referentes a estas infecções no Brasil.

III – Metodologia

Realizar uma revisão bibliográfica na literatura nacional e internacional sobre *Escherichia coli* Uropatogênica com ênfase em:

- Métodos de diagnóstico para infecções do trato urinário;
- Aspectos básicos de *Escherichia coli*;
- Mecanismos de virulência de *Escherichia coli* uropatogênica;
- Métodos de tratamento de infecções do trato urinário causados por *Escherichia coli* uropatogênica;
- Estudos sobre infecções do trato urinário causadas por *Escherichia coli* uropatogênica realizados no Brasil.

Os sites de busca utilizados neste projeto foram: Pub Med, Periódicos Capes e Scielo. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Infecções de Urina, *Escherichia coli*, *Escherichia coli* Uropatogênica, Fatores de Virulência de *Escherichia coli* Uropatogênica, entre outras.

IV – Justificativa

A infecção do trato urinário é a segunda causa mais frequente de consultas médicas relativas a infecções e de prescrição de antibióticos no Brasil. É importante ressaltar que a maioria dos casos de ITU limita-se ao trato urinário inferior, mas pode evoluir para pielonefrite e bacteremia. A definição de cistite não complicada segundo as diretrizes estabelecidas pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (*Infectious Disease Society of America – IDSA*) e seguida no Brasil é a existência de sintomas urinários, incluindo disúria, polaciúria, dor lombar, febre e calafrios, urgência miccional, nictúria, urina turva e/ou avermelhada pela presença de piúria e/ou hematúria respectivamente, e na vigência de bacteriúria em pacientes adultos. Os diabéticos não são incluídos nessa classificação. É mais provável que os homens tenham ITU nos primeiros três meses de vida, no entanto, a partir do quarto mês de vida, as mulheres apresentam incidência de ITU muito superior aos homens.

A infecção do trato urinário é quase sempre uma infecção ascendente. A colonização da área periuretral precede a infecção e pode persistir entre os episódios. As bactérias colonizadoras penetram na bexiga ao longo da bainha mucosa após introdução mecânica ou atividade sexual. As fímbrias têm uma participação significativa na aderência das bactérias à mucosa vesical.

Existe um espectro muito pequeno de bactérias que frequentemente provocam ITU. *Escherichia coli* é responsável por aproximadamente 80% das ITU. *Staphylococcus saprophyticus* surge como o segundo agente mais frequente, presente em 5-15% dos casos, ocorrendo principalmente em mulheres sexualmente ativas mais jovens. Os demais casos destas infecções são provocados habitualmente por outros patógenos entéricos Gram-negativos, tais como espécies de *Klebsiella* ou *Proteus*. Outras causas bacterianas são raras e, em geral, só devem ser aventadas quando o paciente sofre de ITU recorrente ou não responde à terapia de primeira linha.

Os fatores de risco frequentemente associados a uma maior incidência de ITU são relacionados às relações sexuais, especialmente em mulheres mais jovens. Por si só a relação sexual constitui um fator de risco, em virtude da facilidade de introduzir microrganismos vaginais nas vias urinárias. Outros

fatores de risco incluem a micção tardia pós-coito e o uso de dispositivos contraceptivos, tais como diafragmas e espermicidas, que podem irritar a mucosa ao redor da uretra. O relato de ITU recente confere às mulheres um risco mais alto e este, de modo geral, está relacionado muito mais com a reintrodução de bactérias no sistema urinário do que com a recidiva da infecção precedente.

Infecções no trato urinário em homens são raras, porém nem todas indicam uma anormalidade anatômica, como se acreditava anteriormente. Existem fatores de risco definidos que fazem aumentar as chances dos homens desenvolverem ITU. A falta de circuncisão, por exemplo, permite um aumento na área de possível colonização por microrganismos. A prática do coito anal ativo, comum em homens, tanto homossexuais quanto heterossexuais, aumenta a exposição a *E. coli*. Uma parceira sexual com colonização vaginal por microrganismos uropatogênicos também eleva as chances de um homem desenvolver uma infecção do trato urinário.

Diante da grande incidência de infecções do trato urinário causadas por *Escherichia coli* uropatogênicas, dos riscos que essas oferecem aos pacientes, e sabendo da possibilidade de ocorrerem infecções recorrentes, esse trabalho buscou um maior conhecimento sobre estes patógenos, incluindo os fatores de virulência e métodos de tratamento e destas infecções no Brasil.

V – Revisão de Literatura

V.I – Infecções do Trato Urinário

A infecção do trato urinário (ITU) pode ser definida como a presença de microrganismos que se fixam e se multiplicam nas vias urinárias, podendo causar danos na uretra e atingir os rins. Quando este processo infeccioso se restringe apenas à uretra e à bexiga, denomina-se cistite, quando atinge os ureteres e os rins denomina-se pielonefrite (VIEIRA & SARAIVA & MENDONÇA, 2007).

A ITU está entre as infecções mais frequentes que afetam o ser humano, sendo considerada a segunda principal causa de infecção na população em geral, perdendo apenas para as infecções respiratórias, sendo que os pacientes do sexo feminino são os mais afetados, pois apresentam a uretra mais curta e mais próxima do ânus, facilitando o contato e invasão de microrganismos provenientes da região perianal no trato urinário. Entretanto, pacientes pediátricos, idosos e hospitalizados também são bastante afetados por esta patologia (KONEMAN, JÚNIOR, ALLEN, et al., 2010; SILVEIRA, GONÇALVES, COSTA, et al., 2011).

O trato urinário pode ser infectado por uma variedade de microrganismos, como bactérias, vírus e fungos. A origem do microrganismo invasor depende, na maior parte dos casos, de fatores externos como o uso indiscriminado de antimicrobianos e a utilização de cateteres urinários (SILVEIRA, GONÇALVES, COSTA, et al., 2011).

As infecções do trato urinário são, em geral, causadas por bactérias Gram-negativas anaeróbias facultativas presentes na microbiota intestinal. Nas infecções agudas sintomáticas existe claramente a predominância de *Escherichia coli*, enquanto que nas relacionadas com anomalias estruturais do trato urinário existe uma incidência maior e equivalente das diferentes enterobactérias, como *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. e *Proteus* spp. (BROOKS, CARROLL, BUTEL, et al., 2009; KONEMAN, JÚNIOR, ALLEN, et al., 2010).

A coleta de urina para a realização da urocultura deve seguir padrões rigorosos, para se evitar a contaminação do material que será analisado no

laboratório. Sendo assim, os pacientes do sexo masculino devem seguir rigorosamente as seguintes recomendações: expor a glândula e lavá-la com água e sabão, não sendo permitida a utilização de antissépticos, para não interferir no resultado da urocultura e no exame de rotina da urina. Depois, enxugar a glândula com gaze estéril fornecida pelo laboratório. Com uma das mãos deve expor e manter o prepúcio retraído e, com a outra mão, segurar o frasco de coleta destampado e identificado. Desprezando o primeiro jato de urina no vaso sanitário e sem interromper a micção, urinar diretamente no frasco de coleta até completar 20 a 50 mL para depois liberar o restante da urina existente na bexiga no vaso sanitário. Fechar o frasco de urina (ABNT, 2002).

Os pacientes do sexo feminino devem seguir as seguintes recomendações: lavar a região vaginal, de frente para trás, com água e sabão, não sendo também permitida a utilização de antissépticos, pelo motivo já mencionado anteriormente no parágrafo acima. Enxugar a região vaginal com gaze estéril fornecida pelo laboratório, sentar no vaso sanitário e abrir as pernas. Com uma das mãos, afastar os grandes lábios e, com a outra mão, segurar o frasco de coleta, destampado e identificado, abaixo da vagina na direção da uretra. Desprezando o primeiro jato de urina no vaso sanitário e sem interromper a micção, urinar diretamente no frasco de coleta até completar de 20 a 50 mL, desprezando o restante da urina existente na bexiga no vaso sanitário. Fechar o frasco de urina (ABNT, 2002).

Mulheres menstruadas, excetuando-se os casos de urgência, como uma suspeita de ITU, devem coletar a urina de 3 a 5 dias após o término do sangramento menstrual. Para pacientes muito jovens e os neonatos, o laboratório clínico deve empregar o coletor auto-aderente hipoalergênico, devendo ser realizada com as mesmas instruções descritas anteriormente para pacientes adultos do sexo masculino e feminino (ABNT, 2002).

O diagnóstico de uma ITU deve ser feito em laboratório por microscopia direta e cultura. Será feita a coloração de Gram de uma gota de urina não centrifugada e também do sedimento urinário. A urocultura é considerada o padrão ouro para o correto tratamento da ITU, pois não só permite a identificação do agente causador da infecção, como também torna possível testar a suscetibilidade deste agente frente aos antimicrobianos, essencial para

o correto tratamento da infecção (SILVEIRA, GONÇALVES, COSTA, et al., 2011).

Atualmente, para a inoculação e contagem de colônias, a amostra de urina é homogeneizada e inoculada, com a utilização de uma alça bacteriológica calibrada, com volume de 1µL, pela técnica de semeadura em estrias em ágar CLED (ágar azul de bromotimol lactose cistina) (TERRA, SANTANA, MELO, et al., 2004; KONEMAN, JÚNIOR, ALLEN, et al., 2010; SILVEIRA, GONÇALVES, COSTA, et al., 2011).

Em condições normais, uma urocultura é considerada positiva quando apresentar um crescimento de pelo menos 10^5 unidades formadoras de colônias por mL de urina (100.000 UFC/mL). Entretanto, em situações especiais, como em pacientes idosos, pacientes que apresentem infecções urinárias recorrentes ou que estavam em uso de antimicrobianos, deve ser valorizado um crescimento inferior a 10^5 UFC/mL (TERRA, SANTANA, MELO et al., 2004; SILVEIRA, GONÇALVES, COSTA, et al., 2011).

O tratamento das ITU na maioria das vezes é realizado de maneira empírica e de forma inadequada, pois as primeiras drogas a serem administradas para os pacientes com esta patologia são os antimicrobianos de amplo espectro, sendo estes utilizados sem conhecimento da real suscetibilidade dos microrganismos a estas drogas (JUNIOR & FERNANDEZ, 2005; CORREIA, COSTA, PERES, et al., 2007).

As drogas de espectro limitado, ou seja, aquelas direcionadas apenas para o patógeno causador da infecção ou que atuem especificamente no trato urinário, devem ser preferidas no tratamento das ITU, pois a utilização de antibióticos de amplo espectro pode levar ao desequilíbrio da microbiota indígena, sendo um dos responsáveis pelo surgimento de infecções causadas por patógenos muito resistentes, como as enterobactérias produtoras de Beta Lactamases de Espectro Estendido (ESBL), muitas destas, resistentes aos antimicrobianos atualmente disponíveis na clínica (MORENO, PRATS, SABATÉ, et al., 2006).

As ESBL são enzimas encontradas em algumas linhagens bacterianas, principalmente na família das *Enterobacteriaceae*, que conferem resistência às Penicilinas e Cefalosforinas e aos Monobactâmicos. Estas enzimas são frequentemente observadas em *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*,

Klebsiella oxytoca e *Proteus mirabilis* (SANTOS-FILHO, 2002; ALOU, AGUILAR, SEVILLANO, et al., 2006; MORENO, PRATS, SABATÉ, et al., 2006).

Portanto, torna-se importante o conhecimento prévio da suscetibilidade microbiana aos antibióticos antes da aplicação clínica, evitando possíveis quadros de reinfecção e surgimento de patógenos muito resistentes (SOARES, 2001; MORENO, PRATS, SABATÉ, et al., 2006).

V.II – Infecções do Trato Urinário Recorrentes

A ITU recorrente é caracterizada por uma urocultura positiva causada pelo mesmo agente etiológico isolado inicialmente ou por outro agente etiológico, após o término do tratamento com antimicrobianos. Usualmente, a recorrência da ITU ocorre pela persistência do mesmo agente etiológico, mas em cerca de 90% dos episódios está associado à reinfecção. Aproximadamente 20% das pacientes jovens após apresentarem um episódio inicial de cistite, apresentam infecções recorrentes, sendo que dois ou mais episódios no período de seis meses ou três ou mais episódios no período de um ano, definem as infecções recorrentes na mulher adulta. Nos homens, a ITU recorrente pode ser definida quando ocorrem dois ou mais episódios de ITU em um período de até três anos, sendo que, na maioria das vezes, esta recorrência está associada com a prostatite bacteriana crônica, nos pacientes sem fatores predisponentes (DREKONJA & JOHNSON, 2008; TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

Nas mulheres a ITU recorrente está relacionada a diferentes fatores, que favorecem uma maior adesividade das bactérias às células do trato urogenital. A presença de anomalias no trato urinário, como a existência de uma uretra mais curta e próxima a região perianal, resposta imunológica local inadequada, uso de diafragmas, espermicidas são fatores que podem estar relacionados a ITU recorrentes. Além disso, a relação sexual constitui, em si, um fator de risco, pois permite a entrada de uropatógenos e microrganismos da microbiota vaginal no trato urinário (RAHN, 2008; TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

O tratamento das mulheres com ITU recorrente é realizado da mesma forma e com os mesmos antibióticos empregados no tratamento das infecções isoladas. Nas pacientes em que o controle das infecções é de difícil realização, pode ser administrado um tratamento quimioprolático com antibióticos por 3 a 6 meses de duração, como por exemplo a Nitrofurantoína, sendo que este procedimento pode diminuir a recorrência em aproximadamente 90% dos casos (TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

A utilização de antibióticos após a prática sexual é indicada apenas para as pacientes que apresentam os quadros de ITU realmente relacionados com a prática sexual é recomendado o esvaziamento da bexiga após o coito, sendo indicada a utilização de apenas uma única dose do antibiótico após a prática sexual (ALBERT & HUERTAS & PEREIRÓ, 2004; TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

A reposição hormonal em mulheres que já passaram pela fase da menopausa que apresentem alterações causadas pela diminuição do hormônio estrogênio é indicada como uma medida paliativa para a recuperação da microbiota vaginal normal, sendo utilizados cremes para aplicação vaginal a base de estradiol, desde que haja clara indicação do ginecologista (PERROTA, AZNAR, MEJIA, et al., 2008; ABAD & SAFDAR, 2009; TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

A ITU no homem não é comum, tornando-se mais frequente nos pacientes idosos, pois apresentam aumento da glândula prostática. Pacientes de ambos os sexos que apresentem AIDS também possuem um maior risco de desenvolver ITU recorrentes, uma vez que sua resposta imunológica local é inadequada para combater a infecção. A ITU recorrente pode ainda ocorrer em homens jovens que praticam o sexo anal, pois se expõem mais frequentemente a *E. coli* presente no reto, e em crianças do sexo masculino, devido à presença de fimose. A ocorrência de infecção urinária no homem, particularmente nos idosos, justifica a realização de exame prostático e deve ser acompanhada da avaliação de leucócitos e hemácias em exame de urina de rotina e de urocultura (TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

V.III – *Enterobacteriaceae*

A família *Enterobacteriaceae* constitui um grupo heterogêneo de bacilos Gram-negativos. Muitas espécies compõem parte da microbiota indígena do trato intestinal dos animais e do homem, sendo também encontrados no solo, vegetação e água (TENAILLON, SKURNIK, PICARD, et al., 2010).

Os membros dessa família são bacilos Gram-negativos, anaeróbicos facultativos, com 0,5 a 2,0 μm de largura por 1,0 a 4,0 μm de comprimento, não formadores de esporos, são móveis por flagelos peritríquios ou imóveis. Possuem exigências nutricionais simples, fermentam a glicose e outros carboidratos, não produzem oxidase e reduzem nitratos a nitritos. A maioria pode ser cultivada em meios de cultura simples e coram-se por corantes derivados da anilina (KONEMAN, JÚNIOR, ALLEN, et al., 2010; TENAILLON, SKURNIK, PICARD, et al., 2010).

Apresentam *pili* na superfície celular, os quais, em algumas espécies, conferem fator de aderência às superfícies epiteliais, sendo o *pili* sexual importante na transferência de fatores de resistência aos antibióticos entre os mesmos e a diferentes membros da família (TENAILLON, SKURNIK, PICARD, et al., 2010).

Um componente estrutural existente na membrana externa das bactérias Gram-negativas é o lipopolissacarídeo (LPS). O LPS é o principal determinante antigênico encontrado nas *Enterobacteriaceae* e demais organismos Gram-negativos, sendo responsável pela atividade de endotoxina nestes microrganismos (TENAILLON, SKURNIK, PICARD, et al., 2010).

Os efeitos fisiopatológicos do LPS são semelhantes na maioria dos microrganismos Gram-negativos, sendo que quando está presente na corrente sanguínea este liga-se inicialmente a receptores presentes nos macrófagos, monócitos e outras células do sistema imunológico, levando à liberação de Interleucina1 (IL-1), Fator de Necrose Tumoral (TNF) e outros mediadores da resposta imunológica e da coagulação que são ativados. Como resultado são observados os sintomas de febre, leucopenia, hipoglicemia, hipotensão e choque, levando a falência de órgãos essenciais em indivíduos com sepse causada por microrganismos Gram-negativos (KONEMAN, JÚNIOR, ALLEN, et al., 2010).

As moléculas de LPS são glicolípídeos complexos de elevado peso molecular, sendo constituído de três componentes principais: uma parte lipídica complexa, denominada de lipídeo A, uma região polissacarídica central, que liga o lipídeo A as estruturas mais externas da molécula de LPS e que tem estrutura semelhante dentro do mesmo gênero bacteriano e cadeias polissacarídicas laterais específicas para os antígenos O, que são regiões de estrutura bioquímica variável que conferem aos microrganismos Gram-negativos uma classificação sorológica específica (TENAILLON, SKURNIK, PICARD, et al., 2010).

São encontrados três tipos de antígenos de superfície que são utilizados para a sorotipagem dos microrganismos entéricos: antígenos O, H e K. O antígeno O constitui-se na porção polissacarídica do LPS, presente na parede celular bacteriana, específicos para cada gênero da família, embora possam ocorrer reações cruzadas. Antígenos flagelares H estão presentes nos flagelos. Antígenos capsulares K são polissacarídeos capsulares, presentes em enterobactérias (BROOKS, CARROLL, BUTEL, et al., 2009; TENAILLON, SKURNIK, PICARD, et al., 2010).

V.IV – *Escherichia coli*

Escherichia coli é uma bactéria Gram-negativa, anaeróbia facultativa, não formadora de esporos. Esta espécie de bactéria é considerada um habitante comum do trato intestinal do homem e de animais de sangue quente, sendo interessante observar que cada animal elimina aproximadamente 10^{10} à 10^{11} *E. coli* por grama de fezes. Como esta bactéria pode transitar em água e sedimentos, ela é utilizada frequentemente como indicador de contaminação da água por sedimentos fecais (TENAILLON, SKURNIK, PICARD, et al., 2010).

Em laboratórios de análises clínicas ambulatoriais e hospitalares *E. coli* ganha papel de destaque, pois está entre os microrganismos mais comumente isolados. São isolados praticamente de todos os sítios anatômicos e muitas vezes associadas a infecções de feridas, pneumonias, ITU e meningite em recém-nascidos com deficiência do sistema imunológico (KONEMAN, JÚNIOR, ALLEN, et al., 2010; SILVEIRA, GONÇALVES, COSTA, et al., 2011).

V.V – Classificação de *Escherichia coli*

As linhagens patogênicas de *E. coli* são as causas mais comuns de uma série de quadros intestinais e extra intestinais que acometem o ser humano e animais (ANTÃO & WIELER & EWERS, 2009).

Estudos experimentais realizados em cobaias têm identificado genes responsáveis pela presença de virulência em algumas linhagens de *E. coli*, sendo estes conhecidos como “genes de virulência”. Alguns genes de virulência expressos por *E. coli* patogênica foram observados em um estudo realizado por Moreno e colaboradores no ano de 2009, sendo responsáveis pela síntese de adesinas, sistemas de captura de ferro, toxinas e LPS. A prevalência desses genes de virulência foi considerada variável em populações comensais de *E. coli* por estes autores, sendo que a sua expressão depende quase que exclusivamente da relação do microrganismo com o hospedeiro humano (MORENO, JOHNSON, PÉREZ, et al., 2009).

De acordo com o seu conjunto de fatores de virulência e propriedades clínicas, as linhagens de *E. coli* podem ser classificadas como comensais, patógenos intestinais ou extra-intestinais. As linhagens de *E. coli* associadas a episódios de diarreia são extremamente comuns em todo o mundo, sendo classificadas com base nas suas características e propriedades de virulência. Entre estas características estão, a presença de moléculas envolvidas na aderência às células epiteliais do intestino delgado ou grosso e proteínas codificadas por genes localizados em plasmídios. As classes de *E. coli* que causam diarreia são: ETEC (*E. coli* Enterotoxigênica); EHEC (*E. coli* Enterohemorrágica); EIEC (*E. coli* Enteroinvasiva) e EAEC (*E. coli* Enteroagregativa) (BROOKS, CARROLL, BUTEL, et al., 2009).

E. coli Patogênica Extra Intestinais (ExPEC), incluem as linhagens uropatogênicas (UPEC), *E. coli* associada à Meningite no Recém-Nascido (NMEC) e *E. coli* associada a Septicemias (SePEC). Estas bactérias apresentam uma considerável variação em seu genoma e são responsáveis por uma gama de alterações nos fatores de virulência associados, incluindo adesinas, toxinas, fatores de aquisição de ferro, cápsulas de polissacarídeo e invasinas. Tradicionalmente a classificação de linhagens de *E. coli* é baseada na presença dos antígenos polissacarídicos O (somático), K (polissacarídeo

capsular) e H (flagelar) (ANTÃO & WIELER & EWERS, 2009; KONEMAN, JÚNIOR, ALLEN, et al., 2010).

V.VI – *Escherichia coli* Uropatogênica

E. coli Uropatogênica (UPEC) é a espécie bacteriana mais comumente isolada em pacientes com quadros clínicos de infecção do trato urinário (ITU). Estas bactérias têm sido reconhecidas como clones distintos de *E. coli* comensais que apresentam características específicas, como fatores de virulência e antígenos O distintos das linhagens comensais. A habilidade destas linhagens em causar infecções urinárias recorrentes sugere a presença de fatores de virulência que permitem a colonização e a permanência deste microrganismo no trato urinário (RAMOS, RAMOS, DZUNG, STOPSACK, et al., 2011; GIBREEL, DODGSON, CHEESBROUGH, et al., 2011).

O antígeno O é responsável pelo aparecimento de mais de 176 sorogrupos, sendo que os antígenos O1, O2, O4, O6, O7, O8, O16, O18, O25 e O75 são os principais antígenos O observados em UPEC. Os antígenos K e H não sofrem uma variação muito grande em comparação com o antígeno O (WILES & KULESUS & MULVEY, 2008; TENAILLON, SKURNIK, PICARD, et al., 2010).

V.VII – Sorotipos de UPEC

As principais linhagens de UPEC conhecidas atualmente são: CFT073, 536 e F11 que expressam o antígeno O6 e UTI89, a linhagem mais bem estudada em seres humanos, que expressa o antígeno O18, e a linhagem J96 que expressa o antígeno O4 (TENAILLON, SKURNIK, PICARD, et al., 2010).

Atualmente não existe nenhuma evidência clara que envolva os antígenos K em UPEC, mas existem estudos mostrando que linhagens expressando os antígenos K1 ou O18 codificam fatores de virulência responsáveis pelo desenvolvimento de cistite. Entretanto, para se entender a real participação dos antígenos K na patogênese das infecções urinárias, ainda

são necessários mais estudos (WILES & KULESUS & MULVEY, 2008; TENAILLON, SKURNIK, PICARD, et al., 2010).

Os antígenos H têm um papel mais bem definido na patologia causada por UPEC, sendo responsável pela facilitação da ascensão do microrganismo da bexiga para os rins (WILES & KULESUS & MULVEY, 2008).

V.VIII – Fatores de Virulência de UPEC

O trato urinário normalmente é bem protegido contra infecções microbianas por uma série de mecanismos de defesa. As linhagens de UPEC que causam ITU em hospedeiros saudáveis possuem diversos mecanismos que as tornam capazes de sobrepujar os mecanismos de defesa e se multiplicar no trato urinário, sendo estes mecanismos definidos como fatores de virulência (NARCISO, LITO, CRISTINO, et al., 2010).

A colonização da região vaginal por *E. coli* parece ser um dos pontos críticos iniciais na patogênese das ITU agudas e recorrentes. Nos indivíduos saudáveis, a maioria dos uropatógenos tem sua origem da microbiota retal e entram na bexiga através da uretra com uma fase de colonização temporária do epitélio periuretral e uretral distal (FINER, 2004). Os fatores de virulência observados em UPEC auxiliam o microrganismo a se instalar no tecido do trato urinário do hospedeiro e a escapar do sistema imunológico, sendo que estes fatores podem estar localizados em cromossomos, fagos ou plasmídeos. A virulência presente em UPEC é considerada o resultado do efeito cumulativo de diversas habilidades adquiridas no trato intestinal do hospedeiro (VIEIRA, 2009).

Os fatores presentes no cromossomo são sintetizados em uma região denominada ilha de patogenicidade (PAI). Sua aquisição pela UPEC ocorre pela transferência horizontal de genes entre linhagens ou mesmo entre espécies da mesma família. As ilhas de patogenicidade em *E. coli* consistem em extensas regiões de DNA cromossômico variando de 5 a 200 kb, sendo formada por um conjunto de genes associados com a virulência (SOTO, ZÚÑIGA, ULLERYD, et al., 2011).

Os principais fatores de virulência conhecidos e observados em UPEC incluem adesinas, hemolisinas, citotoxinas e proteínas de captação de ferro ou sideróforos. Os genes para estes fatores são adquiridos de outros microrganismos de forma horizontal. A maioria das linhagens de UPEC contém todos os fatores de virulência conhecidos, mas cada linhagem pode ser diferenciada de acordo com os fatores que expressam. O repertório de patogenicidade da UPEC é que determina a apresentação clínica e patologia da ITU (STAMM, 2006).

Linhagens de UPEC expressam várias classes de adesinas que auxiliam UPEC na ligação a receptores específicos de células epiteliais do trato urinário. As adesinas do grupo fímbria P, fímbria tipo 1 e fímbria Dr que participam na colonização e desempenham um papel de extrema importância no desenvolvimento de ITU (STAMM, 2006).

As fímbrias do tipo 1 são determinantes de virulência expressos pela maioria das linhagens de UPEC, sendo codificadas pelos genes Fim A, B, C e D. Estas fímbrias medeiam a ligação aos oligossacarídeos de manose presente nos receptores de células epiteliais do trato urinário do hospedeiro, favorecendo o desenvolvimento de biofilmes bacterianos e a invasão do tecido do trato urinário do hospedeiro (FRENCH, 2006; STAMM, 2006, ANTÃO & WIELER & EWERS, 2009).

A ligação das fímbrias do tipo 1 a receptores presentes no epitélio do trato urinário é essencial para que ocorra a colonização da bexiga, promovendo a aderência bacteriana e consequente internalização das bactérias aderidas ao epitélio da bexiga, resultando na formação de biofilmes e comunidades bacterianas intracelulares, que atuam como reservatório, protegendo o microrganismo dos mecanismos de defesa do hospedeiro, levando ao desenvolvimento de ITU (WANG & LIANG & KONG, 2008; ANTÃO & WIELER & EWERS, 2009).

Langermann e colaboradores em 1997, realizaram uma imunização experimental em camundongos com a fímbria do tipo 1 e descobriram que esta induz os cobaias a sintetizarem anticorpos protetores que impedem a recorrência da ITU. Esta descoberta foi fundamental no desenvolvimento das vacinas atualmente disponíveis para a prevenção de ITU em pacientes com alto índice de recorrência (ANTÃO & WIELER & EWERS, 2009).

Desde sua descoberta na década de 80, foi sugerido que as fímbrias P poderiam contribuir para o surgimento de ITU em seres humanos, pois pacientes com ITU causada por UPEC, apresentavam anticorpos dirigidos contra esta fímbria (LANEY & MOBLEY, 2007; TSENG, HUANG, WANG, et al., 2007).

Os genes que codificam as fímbrias P estão localizados no cromossomo e formam um grupo conhecido como PAP, que é constituído por 11 genes, incluindo papGI, papGII e papGIII, sendo estes os principais responsáveis pela codificação desta fímbria (LANEY & MOBLEY, 2007; TSENG, HUANG, WANG, et al., 2007).

Esta fímbria aumenta o potencial de virulência de UPEC em diversos estágios da patogênese da ITU. Linhagens que expressam a fímbria P conseguem penetrar de maneira mais eficiente no trato urinário e promovem bacteriúria e estimula a produção de citocinas, estimulando o sistema imunológico do hospedeiro mais rapidamente em comparação com linhagens que não expressam esta fímbria (STAMM, 2006; WRIGHT & SEED & HULTGREN, 2007).

O alelo II do gene *papG* está clinicamente relacionado com o surgimento da pielonefrite humana e bacteremia. Curiosamente a prevalência do alelo II diminui em pacientes com pielonefrite que apresentam anormalidades do trato urinário, mas este fato ainda não está bem esclarecido. O alelo III do gene *papG* está relacionado com o surgimento de cistites não complicadas em seres humanos. Ainda não se sabe a real importância clínica do alelo I nas ITU (LANEY & MOBLEY, 2007; TSENG, HUANG, WANG, et al., 2007).

As fímbrias Dr consistem em outro importante fator de virulência relacionado com a aquisição de ITU, pois linhagens de UPEC que expressam este tipo de fímbria apresentam um maior risco de recorrência da ITU, pois estas linhagens podem invadir e se multiplicar dentro de células epiteliais do trato urinário (ANTÃO & WIELER & EWERS, 2009). As linhagens da bactéria que expressam estas fímbrias são capazes de aderir de forma difusa às células epiteliais do trato urinário e apresentam uma associação epidemiológica com linhagens de UPEC causadoras de ITU recorrentes (WILES & KULESUS & MULVEY, 2008).

Estudos realizados recentemente por Antão e colaboradores (2009), avaliaram um novo papel da fímbria Dr. Esta fímbria auxiliaria algumas linhagens de UPEC a persistirem no tecido renal, favorecendo o desenvolvimento de nefrite. Durante a gravidez, o desenvolvimento de infecções urinárias por UPEC produtoras de fímbria Dr poderia representar um grande fator de risco, pois a expressão desta fímbria aumentaria o potencial de invasão bacteriana e desenvolvimento de pielonefrite. UPEC não produtoras de fímbrias Dr são gradualmente eliminadas do tecido renal, exibindo um potencial de virulência menor (ANTÃO & WIELER & EWERS, 2009).

Os sistemas de captação de ferro permitem que os microrganismos consigam captar o ferro solúvel presente no trato urinário do hospedeiro. A concentração de ferro solúvel no mesmo é muito baixa, sendo considerado um fator que limita a multiplicação da UPEC (ROOS, ULETT, SCHEMBRI, et al. 2006).

A aquisição de ferro representa uma etapa essencial para a sobrevivência, multiplicação e patogenicidade de UPEC. Os microrganismos patogênicos, inclusive a UPEC, desenvolveram mecanismos para a aquisição e armazenamento de ferro. Estes sistemas são constituídos principalmente por aerobactina que é secretada para o meio e após a formação do complexo ferro-sistema de captação são reabsorvidos pelo microrganismo para auxiliar na sua multiplicação no trato urinário (WILES & KULESUS & MULVEY, 2008).

Algumas linhagens de UPEC são capazes de sintetizar toxinas, como a α -hemolisina e fator necrosante citotóxico do tipo 1 (CNF1). Estas toxinas são capazes de causar toxicidade direta nas células do tecido epitelial do trato urinário, sendo responsáveis pela modulação da resposta inflamatória e estimulação da destruição das células, liberando nutrientes essenciais para a multiplicação da UPEC (YAMAMOTO, 2007).

A α -hemolisina é uma proteína termo lábil capaz de lizar eritrócitos e que também apresenta efeitos tóxicos sobre outros tipos de células. A expressão de hemolisinas por linhagens de UPEC está relacionada diretamente com o aparecimento das formas clínicas mais graves de ITU (VIEIRA, 2009).

Esta proteína é uma toxina sintetizada por linhagens patogênicas, intestinais e extra-intestinais, de *E. coli* codificada por genes conhecidos como hlyCABD, que podem ser cromossômicas ou plasmidiais (BURGOS & BEUTIN,

2010). Em UPEC os genes hlyCABD são encontrados em ilhas de patogenicidade cromossômicas. As linhagens de UPEC O4 (J96) e O6 (536) contêm os genes localizados em sequências diferentes, sugerindo que estas linhagens de UPEC evoluíram de forma independente (BURGOS & BEUTIN, 2010; DHAKAL & MULVEY, 2012).

A expressão de α -hemolisinas por UPEC é um dos principais responsáveis pela presença de infecções crônicas do trato urinário, pois também induz a lise de imunoglobulinas IgA presentes na mucosa do trato urinário do hospedeiro e inibe a resposta inflamatória e fagocitose pelos macrófagos (DHAKAL & MULVEY, 2012).

Outra importante toxina sintetizada por algumas linhagens de UPEC é o fator necrosante citotóxico do tipo 1 (CNF-1), responsável por grandes mudanças no citoesqueleto que levam à lise de células do trato urinário (VIEIRA, 2009).

A real função de CNF-1 no desencadeamento da ITU ainda não está bem esclarecida, mas foi sugerido que esta seja responsável pela modulação da resposta dos leucócitos polimorfonucleares, diminuindo a capacidade de fagocitose e permitindo que o microrganismo consiga persistir no trato urinário. Esta proteína é codificada também em ilhas de patogenicidade e geralmente é expressa em associação com a α -hemolisina em linhagens de UPEC (VILLALONGA & RIDLEY, 2006; VIEIRA, 2009; DHAKAL & MULVEY, 2012).

V.IX – Tratamento das Infecções do Trato Urinário

A finalidade do tratamento é eliminar bactérias do trato urinário. Várias modificações têm sido introduzidas, fundamentadas principalmente na pesquisa de novos agentes terapêuticos, como Fluoroquinolonas, que atuam inibindo uma enzima bacteriana DNA girase, que é associada à replicação bacteriana. Ao lado da erradicação bacteriológica, é necessário conhecer a epidemiologia e os fatores predisponentes. Esquemáticamente, destacam-se características do hospedeiro, natureza biológica do microrganismo agressor, conhecimento da história natural e eficácia medicamentosa (ANVISA, 2004; TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

O tratamento da bacteriúria assintomática ainda é controverso. Estudos prospectivos e randomizados realizados pela Sociedade Brasileira de Urologia não mostraram queda nos índices de morbidade ou de mortalidade entre pacientes que receberam tratamento. Habitualmente a bacteriúria assintomática é observada e acompanhada nos pacientes com eventual tratamento em situações de maior risco, como obstruções do aparelho urinário, disfunções neurológicas com Doença de Parkinson e Acidente Vascular Encefálico, doenças metabólicas como diabetes ou instrumentação urológica como a utilização de cateteres. Em um recente estudo realizado pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia em 2011 foi observada uma prevalência de bacteriúria assintomática em 2 a 5% de mulheres adultas, 11% em grávidas, 9% em diabéticas e de até 50% em idosas internadas. Outras causas de bacteriúria assintomática encontradas são traumas raquimedulares e sondagem vesical com prevalências de 50% e 100%, respectivamente.

A indicação terapêutica baseia-se na interação hospedeiro-bactéria, traduzida pelas inúmeras formas de manifestações da ITU. Em relação ao agente antimicrobiano, algumas características são importantes: absorção, metabolismo e mecanismo de excreção renal, taxa de fluxo urinário, cinética de micção e distribuição medicamentosa. Atualmente, as quinolonas se destacam como agentes de primeira escolha para tratamento de ITU e existem sete derivados quinolônicos comercialmente disponíveis no Brasil: Ciprofloxacina, Norfloxacina, Enoxacina, Gatifloxacina, Levofloxacina, Lomefloxacina e Ofloxacina (ANVISA, 2004; TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

Os antibióticos mais utilizados no Brasil para o tratamento das ITU por via oral são: Ciprofloxacino, Perfloxacino, Norfloxacino, Gatifloxacino, Nitrofurantóina e Sulfametoxazol+Trimetoprim (ANVISA, 2004; TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), diversos esquemas terapêuticos para o tratamento das ITU podem ser empregados com resultados satisfatórios, sendo estes divididos de acordo com a condição clínica do paciente, existindo esquemas terapêuticos apropriados para o tratamento da cistite sintomática, pielonefrite sintomática e bacteriúria assintomática.

V.X – Tratamento da Cistite Sintomática

É o grupo mais frequente de ITU. Tradicionalmente, os esquemas terapêuticos sempre foram realizados com períodos de 7 a 10 dias. Com o advento das Fluoroquinolonas e de outros agentes antimicrobianos, novos esquemas, como dose única ou três dias, têm sido introduzidos para o tratamento das cistites agudas, entretanto esta prática ainda é questionada pela maioria dos médicos. As grandes vantagens de se utilizar um esquema terapêutico em dose única são a diminuição dos efeitos colaterais, maior adesão ao tratamento, menor influência sobre a microbiota bacteriana vaginal e menor custo (ANVISA, 2004; TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

Os seguintes esquemas terapêuticos são os mais utilizados:

Sulfonamidas: dentre as Sulfonamidas, destaca-se a associação do Sulfametoxazol (800mg) + Trimetoprim (160mg) para uso de 1 comprimido a cada 12 horas. Nesta associação as drogas apresentam efeitos sinérgicos, pois atuam bloqueando sequencialmente duas enzimas: di-hidrofolatoredutase e di-hidropteroatosintetase, enzimas que são compreendidas na biossíntese do ácido fólico, que é responsável pela síntese de purinas e pirimidinas que serão utilizadas no processo de replicação do DNA bacteriano.

Nitrofuranos: Nitrofurantoína (100mg) a cada 6 horas. Sendo que o mecanismo de ação da Nitrofurantoína compreende sua redução, por flavoproteínas bacterianas a intermediários altamente reativos e de vida curta que podem causar dano ao DNA e a morte da célula bacteriana.

Quinolonas: Ácido Nalidíxico (500mg) a cada 8 horas, Ácido Pipemídico (400mg) a cada 12 horas;

Fluoroquinolonas: Norfloxacin (400mg) a cada 12 horas, Ciprofloxacina (250mg) a cada 12 horas. As Quinolonas e Fluoroquinolonas atuam intracelularmente inibindo a ação da subunidade A da enzima DNA-girase, essencial para a síntese do DNA bacteriano.

Beta-lactâmicos: Cefalosforinas: Cefalexina (250mg) a cada 6 horas, Amoxicilina (500mg) + Ácido Clavulânico (125mg) a cada 8 horas. O mecanismo de ação dos Beta-lactâmicos passa pela inibição da enzima transpeptidase, que catalisa a biossíntese da última etapa da formação da parede celular resultando em um aumento da pressão interna da bactéria o que leva à ruptura da mesma, com consequente morte bacteriana (ANVISA, 2004; KOROLKOVAS & FRANÇA, 2010; TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

V.XI – Tratamento da Pielonefrite Sintomática

A pielonefrite sintomática é representada por quadros infecciosos de maior gravidade, requerendo, em algumas situações, a internação hospitalar. Atualmente, o arsenal farmacológico é suficiente para a total erradicação da infecção, sendo indicados esquemas terapêuticos com duração mais prolongada em relação à cistite sintomática (7 a 14 dias). Nesses casos, as terapias empregadas com os antibióticos do grupo das Fluoroquinolonas são mais utilizadas, principalmente as que podem ser administradas por via parenteral, pois podem simplificar o tratamento, com ótima aceitação e bons resultados. Situações que potencialmente podem agravar o quadro clínico do paciente não devem ser esquecidas, como gestação, crianças até dois anos de idade, diabetes e pacientes idosos, em que um tratamento mais agressivo seja necessário, exigindo hidratação parenteral, e eventuais tratamentos cirúrgicos para correção de complicações infecciosas como abscessos renais (ANVISA, 2004; TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

Para as pielonefrites não complicadas, o tratamento deve buscar o controle e a prevenção do desenvolvimento de sepse e das consequências inflamatórias da pielonefrite, além da eliminação do microrganismo e prevenção da recorrência precoce da infecção. Esquemas utilizando altas doses de Aminoglicosídeos combinados com Fluoroquinolonas por via oral têm sido os mais recomendados. Para o tratamento da ITU complicada torna-se difícil a padronização do tratamento com antibiótico, sendo geralmente recomendado a utilização de Monobactâmicos como Aztreonam ou combinações de β -Lactâmicos com inibidores de β -lactamase como Ampicilina + Ácido Clavulânico ou ainda a utilização de Carbapenêmicos como Imipenem nos casos mais graves (ANVISA, 2004; TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

V.XII – Resistência aos Antimicrobianos Utilizados no Tratamento das Infecções do Trato Urinário

O uso indiscriminado de antimicrobianos cria um ambiente de pressão seletiva sobre as linhagens de UPEC, favorecendo a preservação das linhagens naturalmente resistentes aos antimicrobianos atualmente disponíveis para o tratamento das ITU (BAÑO, CEMBRANEL, BERNARDI, et al., 2011)

UPEC resistente aos antimicrobianos não apresenta um potencial de virulência maior quando comparada a linhagens sensíveis, mas as infecções causadas por linhagens multirresistentes apresentam opções terapêuticas restritas e muitas vezes com efeitos adversos mais acentuados em comparação com a terapia habitual (BAÑO, CEMBRANEL, BERNARDI, et al., 2011).

Os medicamentos comumente utilizados para o tratamento da ITU causada por UPEC pertencem a uma das seguintes classes: Sulfas, Quinolonas e Fluoroquinolonas, Beta-Lactâmicos e Nitrofuranos (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2010).

A resistência contra a associação Sulfametoxazol + Trimetoprim é menos frequente do que aquela observada na resistência aos componentes isolados, mas quando surge está relacionado ao aumento dos níveis de dihidrofolatorredutase ou à produção desta enzima com características alteradas, ou à diminuição da permeabilidade da célula bacteriana ao Trimetoprim (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2010).

As Quinolonas e as Fluoroquinolonas (ex: Ácido Nalidíxico e Ciprofloxacina, respectivamente) são consideradas terapias alternativas para um tratamento caso haja algum motivo que impeça a utilização de sulfas. Recomenda-se que as Fluoroquinolonas não sejam prescritas como terapia de primeira linha, para se evitar a resistência bacteriana aos medicamentos e também em virtude de seus custos mais altos comparados às sulfas (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2010).

Os microrganismos não desenvolvem resistência as Fluoroquinolonas rapidamente, mas quando ela surge, a mesma ocorre pela mutação da DNA-girase ou Topoisomerase IV, diminuindo a afinidade da droga com a enzima-

alvo. Outro mecanismo de resistência a estes medicamentos é a mutação das porinas (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2010).

Outras possíveis terapias alternativas incluem Beta-lactâmicos (ex: Penicilinas e Cefalosporinas) e Nitrofurantoína (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2010).

A resistência da UPEC aos Beta-lactâmicos ocorre principalmente por três mecanismos principais: Pela síntese de Beta-lactamases, que são enzimas bacterianas que clivam o anel beta-lactâmico, inativando o mesmo; Pela permeabilidade diminuída da célula bacteriana, impedindo o antibiótico de atingir as proteínas ligantes apropriadas; e/ou alteração nas proteínas ligantes, impedindo a ligação do antibiótico ao seu sítio de ação adequado (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2010).

A resistência ao tratamento prolongado com a Nitrofurantoína ocorre raramente, sendo que o mecanismo de resistência a esta droga ainda não está totalmente esclarecido (KOROLKOVAS & FRANÇA, 2010).

V.XIII – Profilaxia das Infecções do Trato Urinário

Em inúmeras situações, a ITU passa a apresentar uma recorrência por eventual manutenção de determinados fatores predisponentes, que levam a uma exposição constante do paciente à contaminação. Nessas condições, podem-se utilizar agentes antimicrobianos com doses e períodos de manutenção variáveis ou terapias alternativas como Cranberry e extratos de *E. coli*. Estas alternativas têm sido propostas nos casos em que não se pode utilizar a terapia antimicrobiana em decorrência da resistência a antimicrobianos presentes no uropatógeno (ANVISA, 2004; TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

Os antibióticos são utilizados para prevenir a recorrência da ITU em pacientes que apresentem anomalias geniturinárias congênitas ou adquiridas associadas à infecção e para procedimentos urológicos para diagnóstico e tratamento, como biópsia transretal de próstata, próteses urinárias, procedimentos endoscópicos do trato urinário inferior, período gestacional com histórico infeccioso, ITU de repetição na mulher (três ou mais episódios ao

ano), bacteriúria assintomática no período de gestação e outros procedimentos urológicos. O esquema de antibiótico na profilaxia inclui as opções: utilização de Nitrofurantoína na dose de 100mg/dia; ou Sulfametoxazol + Trimetoprim nas doses 400 mg + 80mg, respectivamente por dia; ou Norfloxacino na dose de 200 ou 400 mg por dia; ou Ciprofloxacino na dose de 250 mg por dia; ou Ácido Pipemídico na dose de 400 mg por dia. É importante ressaltar que qualquer dos esquemas terapêuticos devem ser utilizados por um período de no mínimo 6 meses (TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

As terapias alternativas são empregadas utilizando-se o Cranberry ou extratos de *E. coli* que podem estimular o sistema imunológico ou podem reduzir a aderência bacteriana no epitélio do trato urinário. Dugoua e colaboradores no ano de 2008 mostraram a efetividade do Cranberry na eventual prevenção da ITU recorrente. O Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) é uma fruta vermelha, de sabor azedo, originária da América do Norte. Neste estudo os pesquisadores demonstraram que o extrato do fruto do Cranberry foi capaz de inibir a aderência bacteriana no epitélio urinário. Descobriram que esta fruta possui um composto denominado protoacnidina tipo A, que apresenta um poder antioxidante mais potente que a vitamina C e vitamina E e que esta substância era a responsável pela diminuição da aderência bacteriana no trato urinário. Atualmente no Brasil, o Cranberry pode ser encontrado na forma de suco, comprimidos manipulados ou em cápsulas gelatinosas (DUGOUA, SEELY, PERRI, et al. 2008).

Atualmente está disponível no mercado brasileiro o Urovaxom[®], cujo princípio ativo é um lisado, preparado a partir de 18 linhagens de *Escherichia coli* associadas a ITU, que apresenta ação imunoestimulante. Em animais foi relatado um efeito protetor contra infecções experimentais. Este efeito foi relacionado a estimulação de macrófagos, linfócitos B e células imunocompetentes nas placas de Peyer, bem como com um aumento do nível de IgA na secreção intestinal. Em humanos, o Urovaxom[®] estimula os linfócitos T, induz a produção de interferon gama endógeno e aumenta o nível de IgA na urina, como está demonstrado na figura 1.(ANVISA, 2004; WANGENLEHNER & NABER, 2006; TAVARES & LOPES & CASTRO, 2011).

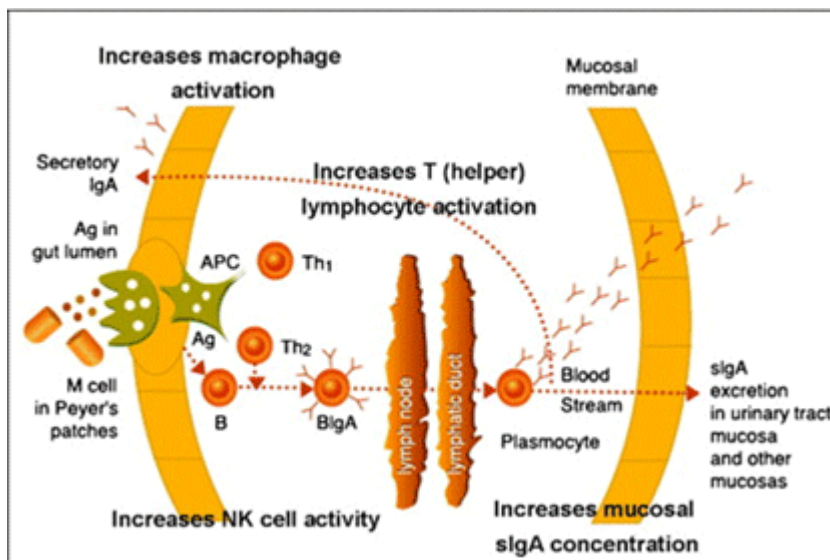


Figura 1: Mecanismo de ação do Urovaxom®

Fonte: HA & CHU, 2008.

Este agente imunizante é indicado e utilizado em pacientes que apresentam um quadro de ITU recorrente. Nestes casos, é observada a ocorrência de pelo menos seis infecções em um período de 12 meses em pacientes do sexo feminino e três infecções em um período de 36 meses em pacientes do sexo masculino causados por UPEC.

V.XIV – Incidência de UPEC no Brasil na Última Década

As infecções urinárias estão entre as infecções mais frequentes que afetam tanto pacientes ambulatoriais como hospitalizados, tendo distribuição variável de acordo com o gênero e idade (ANVISA, 2004).

Estudos realizados indicam que a incidência de ITU varia de acordo com a condição socioeconômica, presença de doenças de base como o Diabetes *Mellitus*, condições de higiene, higiene após as relações sexuais e presença do uso indiscriminado de antimicrobianos (RODRIGUES & TEIXEIRA & FUENTEFRÍA, 2009).

Um estudo realizado por Poletto & Reis (2005) sobre a suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na cidade de Goiânia/GO, demonstrou que dos 78 pacientes que apresentaram um quadro de ITU, *E. coli* foi o patógeno urinário mais frequentemente isolado,

representando 67,9%. Já um estudo realizado por Bona e colaboradores no período de janeiro de 2007 a março de 2008, traçando a prevalência e o perfil de resistência de *E. coli* em uroculturas positivas em um Hospital de médio porte de Santa Catarina, demonstrou que das 655 uroculturas positivas, 68,18% tiveram como agente causador *E. coli*, demonstrando desta maneira que *E. coli* é o principal responsável pelas ITU nesta comunidade (BONA, CEMBRANEL, BERNARDI, et al., 2007). Neste mesmo estudo os autores verificaram que as linhagens de *E. coli* apresentaram resistência variável aos antimicrobianos, destacando-se a resistência aos antimicrobianos Ácido Nalidíxico (37%), Ácido Pipemídico (36,67%), Ampicilina (58,67%), Sulfametoxazol + Trimetoprim (53,67%), Ciprofloxacino (20,33%), Norfloxacino (24,33%) e Gentamicina (27,33%), trazendo evidências de que *E. coli* vem adquirindo resistência aos principais antimicrobianos utilizados no tratamento de ITU (BONA, CEMBRANEL, BERNARDI, et al., 2007).

Em outro estudo Silveira e colaboradores, no período de janeiro a dezembro de 2007, avaliaram a prevalência de ITU causada por *E. coli* em pacientes atendidos no Hospital Universitário de Uberaba, e encontraram, após a análise de 938 amostras de urina com cultura positiva, uma maior prevalência de ITU em mulheres (62,4%) do que nos homens (27,6%) (SILVEIRA, ARAÚJO, FONSECA, et al., 2010). Estes resultados são semelhantes aos observados por Vieira e colaboradores em uma pesquisa realizada com pacientes atendidos em um Hospital Universitário de Belém-PA, onde das 208 amostras de urina com cultura positiva, foi observada uma maior prevalência de ITU em mulheres (78,9%) do que nos homens (21,1%) (VIEIRA, SARAIVA, MENDONÇA, et al., 2007). Estes resultados podem ser explicados, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil, pelo fato de as mulheres apresentarem a uretra mais curta e mais próxima da região perianal, que a torna facilmente atingível pelas bactérias presentes nesta região, fazendo com que as mulheres sejam mais vulneráveis à infecção (ANVISA, 2004).

Santiago e colaboradores, em um estudo publicado no ano de 2011, avaliaram pacientes atendidos em um Hospital privado de Uberaba-MG. Observaram que das 774 uroculturas positivas, 492 tinham como agente etiológico *E. coli*, demonstrando ser esta bactéria o principal agente causador

das ITU neste hospital, confirmando os dados da literatura (SANTIAGO, LOPES, PAULA, et al., 2011).

VI – Conclusão

As infecções do trato urinário estão entre os quadros mais frequentes na prática clínica, inclusive no ambiente hospitalar. No Brasil e em outros países, estudos mostram que a grande maioria das infecções do trato urinário é causada pela bactéria Gram-negativa *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC).

A compreensão sobre como os fatores de virulência presentes em UPEC auxiliam no desenvolvimento de ITU são fundamentais para se entender a dinâmica da infecção e para o desenvolvimento de drogas para o seu combate e prevenção.

Uma vez que outros agentes também podem ser agentes de ITU, a identificação de UPEC como o agente causal de ITU e o correto tratamento da infecção são determinantes para a redução de tratamentos inadequados, casos de recorrência e comprometimento da função renal dos pacientes afetados.

Para o tratamento é muito importante a realização de técnicas precisas para a pesquisa e identificação da bactéria bem como do teste de suscetibilidade aos antibióticos.

A utilização de esquemas terapêuticos inadequados facilita o aparecimento de linhagens bacterianas resistentes aos antibióticos mais utilizados para o tratamento da ITU. Este problema pode ser minimizado com um maior conhecimento sobre o agente causador e de sua suscetibilidade aos agentes antimicrobianos mais utilizados.

VII – Referências Bibliográficas

ABAD C.L. & SAFDAR N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections: a systematic review. *Journal of Chemotherapy*, n. 21, p. 243-252, 2009.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Principais síndromes infecciosas. Módulo 1 - Infecções do trato urinário, p. 14-31, 2004.

ALBERT, X., HUERTAS, I., PEREIRÓ, I.I., et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004

ALOU, L., AGUILAR, L., SEVILLANO, D. et al. Urine bactericidal activity against *Escherichia coli* in an *invitro* pharmacodynamic model simulating urine concentrations obtained after 2000/125 mg sustained-release co-amoxiclav and 400mg norfloxacin administration. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, p. 714-719, 2006.

ANTÃO, E.M. & WIELER, L.H.& EWERS, C. Adhesive threads of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *BioMed Central*, n.1, v. 22, p. 1-12, 2009.

BONA, E., CEMBRANEL, L.R., BERNARDI, E.L. et al. Prevalência e perfil de resistência de *Escherichia coli* em uroculturas positivas no período de 2007-2008, em Hospital de médio porte no oeste de Santa Catarina. *NewsLab*, v. 17, n. 103, p. 98-103, 2011.

BAÑO, J.R.; PAÑO-PARDO, J.R.; ALVAREZ-ROCHA, L. et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) em hospital es españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. v. 36, p. 30-33, 2011.

BROOKS, G.F., CARROLL, K.C., BUTEL, J.S. et al. Jawetz, Melnick & Adelberg. *Microbiologia Médica*. 24. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2009. 817p.

BURGOS, Y.& BEUTIN, L. Common origin of plasmid encoded alpha-hemolysin genes in *Escherichia coli*. *BMC Microbiology*. v. 10, p. 1-13, 2010.

CORREIA, C.; COSTA, E. PERES, A. et al. Etiologia das infecções do trato urinário e sua susceptibilidade aos antimicrobianos. *Acta Medica Portuguesa*. n 20, p. 543-549, 2007.

DHAKAL, B.K. & MULVEY, M.A. The UPEC pore-forming toxin α -hemolysin triggers proteolysis of host proteins to disrupt cell adhesion, inflammatory, and survival pathways. *Cell Host Microbe*.v. 11,p. 58-69, 2012.

DREKONJA D.M. & JOHNSON J.R. Urinary tract infections. Primary Care: Clinics in Office Practice, v. 35, p. 345-367, 2008.

DUGOUA J.J., SEELY D., PERRI D. et al. Safety and efficacy of cranberry (*vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, n. 15, p. 80-86, 2008.

FERRARA P., ROMANIELLO L., VITELLI O. et al. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized controlled trial in children. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, n. 43, p. 369-372, 2009.

FINER, G.L.D. Pathogenesis of urinary tract infections with normal female anatomy. *The Lancet Infectious Diseases*. v. 4, p. 631-35, 2004.

FRENCH, L. Urinary tract infection in woman. *Women's health*.v.6, p. 24-29, 2006.

GIBREEL, T.M., DODGSON, A.R., CHEESBROUGH, J. et al. Population structure, virulence potential and antibiotic susceptibility of uropathogenic *Escherichia coli* from Northwest England. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, p. 1-11, 2011.

HA U.S. & CHO, Y.H. Immunostimulation with *Escherichia coli* extract: prevention of recurrent urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. V. 31, p. 63-67, 2008.

HAGAN, E.C.; LLOYD, A.L.; RASKO, D.A. et al. *Escherichia coli* Global Gene Expression in Urine from Women with Urinary Tract Infection. *Journal List Pub Med*, v.6, n. 11, 2010.

HÖRNER, R.; VISSOTTO, R.; MASTELLA, A. et al. Prevalência de microrganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 38, n. 3, p. 147-150, 2006.

JUNIOR, M.A.S. & FERNANDEZ, L.G. Perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos mais comercializados para o tratamento de infecções do trato urinário no ano de 2003 em Salvador – BA. *Newslab*, v. 13, n. 67, p. 96-106, 2005.

KAPER, J.B. & NATARO, J.P. & MOBLEY, H.L. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Reviews*, v. 2, February, 2004.

KONEMAN, E., JÚNIOR, W.W., ALLEN, S. et al. Diagnóstico Microbiológico: Texto e Atlas Colorido. 6. ed. Rio de Janeiro: *Guanabara Koogan*, 2010. 1565p.

KOROLKOVAS, A. & FRANÇA, F.F.A.C. DTG: Dicionário Terapêutico. Guanabara. Ed. 2010/2011. Rio de Janeiro: *Guanabara Koogan*, 2010.

LANEY, M.C. & MOBLEY, H.T.L. Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in the mammalian kidney. *Kidney International*. v. 72, p. 19-25, 2007.

MORENO, E., PRATS, G., SABATÉ, M. et al. Quinolone, fluoroquinolone and trimethoprim/sulfamethoxazole resistance in relation to virulence determinants and phylogenetic background among uropathogenic *Escherichia coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, p. 204-211, 2006.

MORENO, E., JOHNSON, J.R., PÉREZ, T. et al. Structure and urovirulence characteristics of the fecal *Escherichia coli* population among healthy women. *Microbes and Infection*. v. 11, p. 274-280. 2009.

NARCISO, A., LITO, L., CRISTINO, J.M. et al. *Escherichia coli* Uropatogénica: Resistência aos Antibióticos versus Factores de Virulência. *Acta Urol.* v. 27, n. 2, p. 11-20, 2010.

PERROTTA C., AZNAR M., MEJIA R. et al. O estrogens for preventing recurrent urinary tract infection in post-menopausal women. *Obstetrics Gynecolog*, n. 112, p. 689-690, 2008.

PIRES, M.C.S.P., FROTA, K.S., JUNIOR, P.O.M. et al. Prevalência e suscetibilidade bacterianas das infecções do trato urinário, em um Hospital Universitário de Brasília, no período de 2001 a 2005. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, ed. 40, n. 6, p. 643-647, 2007.

POLLETO, K.Q. & REIS, C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia, GO. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 38, n. 5, p. 416-420, 2005.

RAHN, D.D. Urinary tract infections: contemporary management. *International Journal of Urologica INursing*, v. 28, p. 333-340, 2008.

RAMOS, N.L., DZUNG, D.T., STOPSACK, K. et al. Characterisation of uropathogenic *Escherichia coli* from children with urinary tract infection in different countries. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2april, 2011.

RIYUZO, M.C. & MACEDO, C.S. & BASTOS, H.D. Factores associados à recorrência da infecção do trato urinário em crianças. *Revista Brasileira da Saúde Materno Infantil*, v. 7, n. 2, 2007.

RODRIGUES, S. & TEIXEIRA, M.L. & FUENTEFRIA, A.M. Infecções urinárias por *Staphylococcus saprophyticus*: Revisão da prevalência, resistência e diagnóstico laboratorial fenotípico na última década. *NewsLab*, v. 16, n. 92, p. 86-93, 2009.

ROOS, V., ULETT, G.C., SCHEMBRI, M.A. et al. The asymptomatic bacteriúria *Escherichia coli* strain 83972 out competes uropathogenic *E. coli* strains in human urine. *Infection and Immunity*. v. 74, p. 615-624, 2006.

SANTIAGO, R. & LOPES, I.C.R. & PAULA, G.S. Estudo da prevalência de micro-organismos em amostras de urina e respectivos antibiogramas de pacientes internados em Hospital Geral Privado da Cidade de Uberaba, MG. *NewsLab*, n. 108, p. 112-118, 2011.

SANTOS-FILHO, L. Manual de Microbiologia Clínica. 2ª ed. *Editora Universitária/UFPB*, João Pessoa, 2002.

SATO, A.F., SVIDZINSKI, A.E., CONSOLARO, M.E.L. et al. Nitrito urinário e infecção do trato urinário por cocos Gram-positivos. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v.41, n. 6, p.397-404, 2005.

SILVEIRA, S.A., ARAÚJO, M.C., FONSECA, F.M. et al. Prevalência e suscetibilidade bacteriana em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Uberaba. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 42, p. 157-160, 2010.

SILVEIRA, L.M.S., GONÇALVES, E.C., COSTA, A.C.S. et al. Ocorrência de infecção urinária em crianças internadas em um Hospital Oncológico de São Luis- MA. *NewsLab*, v. 18, n. 106, p. 154-165, 2011.

SOTO, S.M., ZÚÑIGA, S. ULLERYD, P. et al. Acquisition of a pathogenicity island in an *Escherichia coli* Clinical isolate causing febrile urinary tract infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. v. 30, p. 1543-1550, 2011.

STAMM, W.E. Host-pathogen interactions in community-acquired urinary tract infections. *Transactions of the American clinical and climatological association*.v.117, p. 75-84, 2006.

TAVARES, W., LOPES, H.V., CASTRO, R., et al. SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA; FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. Cistite Recorrente: Tratamento e Prevenção. Elaboração Final: 31 de Janeiro de 2011, p. 1-12, 2011. Disponível em :

http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/cistite_recorrente-tratamento_e_prevencao.pdf

TENAILLON, O., SKURNIK, D. PICARD, B. et al. The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nature Reviews*, v. 8, p. 207-217, 2010.

TERRA, A.P.S., SANTANA, A.C., MELO, G.A. et al. Estudo de uroculturas positivas do Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro. *NewsLab*, v. 12, n. 65, p. 138-146, 2004.

TIBA, M.R. & NOGUEIRA, G.P. & LEITE, D.S. Estudo dos fatores de virulência associados à formação de biofilme e agrupamento filogenético em *Escherichia coli* isoladas de pacientes com cistite. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, ed. 42, n. 1, p. 58-62, 2009.

TSENG, C.C., HUANG, J.J., WANG, M.C. et al. PapG II adhesin in the establishment and persistence of *Escherichia coli* infection in mouse kidneys. *Kidney International*. v. 71, p. 764-770, 2007.

VIEIRA, J.M.S. & SARAIVA, R.M.C. & MENDONÇA, L.C.V. Suscetibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, Belém – PA. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 39, n. 2, p. 119-121, 2007.

VIEIRA, M.A.M. Ilhas de patogenicidade. *O Mundo da Saúde*, v. 33, n. 4, p. 406-414, 2009.

VILLALONGA, P. & RIDLEY, A.J. Rho GTPases and cell cycle control. *Growth Factors*.v.24, p.159-164, 2006.

WANG, H. & LIANG, F.X. & KONG, X.P. Characteristics of the phagocytic cup induced by uropathogenic *Escherichia coli*. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*.v.56, n. 6, p. 597-604, 2008.

WANGENLEHNER, F.M.E. & NABER, K.G. Treatment of bacterial urinary tract infections: Presence and future. *European Urology*, v. 49, p. 235-244, 2006.

WILES, T.J. & KULESUS, R.R. & MULVEY, M.A. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Experimental and Molecular Pathology*.v.85, p. 11-19, 2008.

WRIGHT, K.J. & SEED, P.C. & HULTGREN, S.J. Development of intracellular bacterial communities of uropathogenic *Escherichia coli* depends on type 1 pili. *Cellular Microbiology*.v.9, p. 2230-2241, 2007.

YAMAMOTO, S. Molecular epidemiology of uropathogenic *Escherichia coli*. *Journal of Infection and Chemotherapy*. v. 13, p. 68-73, 2007.