

Consórcio Setentrional de Educação a Distância
Universidade de Brasília e Universidade Estadual de Goiás
Curso de Licenciatura em Biologia a Distância

**Estudo dos Agentes Infecciosos e da Resistência
Bacteriana em Infecções do Trato Urinário**

NAIARA BARREIRA DA COSTA

Brasília

2011

NAIARA BARREIRA DA COSTA

**Estudo dos Agentes Infecciosos e da Resistência
Bacteriana em Infecções do Trato Urinário**

Monografia apresentada, como exigência parcial para a obtenção do grau pelo Consórcio Setentrional de Educação a Distância, Universidade de Brasília no curso de Licenciatura em Biologia a distância.

Brasília

2011

NAIARA BARREIRA DA COSTA

**Estudo dos Agentes Infecciosos e da Resistência Bacteriana
em Infecções do Trato Urinário**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para a obtenção do grau de Licenciado em Biologia do Consórcio Setentrional de Educação a Distância, Universidade de Brasília.

Aprovado em junho de 2011.

Professora Ms. Lanuse Caixeta Zanotta
Universidade de Brasília
Orientadora

Professor Ms. Gil Amaro
Nome da Instituição
Avaliador I

Professor Esp. Lívio Dantas Carneiro
Nome da Instituição
Avaliador II

Brasília
2011

*“A mente que se abre a uma nova ideia jamais
voltará ao seu tamanho original”*

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

À minha família, que me ensinou o verdadeiro sentido da palavra amor.

Ao meu companheiro, pelo intenso carinho e admirável compreensão.

Aos meus queridos amigos que nunca hesitaram em me ajudar, em especial, a Amanda Abreu.

À minha orientadora, a qual com muita humildade dividiu sua sabedoria demonstrando também, ser verdadeiro exemplo de paciência.

A todos os professores e profissionais do Curso de Licenciatura de Biologia a Distância da Universidade de Brasília e as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para elaboração deste trabalho.

Dedico este trabalho aos meus pais, os quais são responsáveis pela construção de minha real sabedoria e sensato equilíbrio.

RESUMO

COSTA, Naiara Barreira. **Estudo dos Agentes infecciosos e da Resistência Bacteriana em Infecções do Trato Urinário**. 2011. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso Licenciatura em Ciências Biológicas – Universidade de Brasília, Brasília, 2011.

As infecções de trato urinário (ITU) são consideravelmente comuns na rotina ambulatorial, perdendo apenas para as infecções respiratórias. As infecções urinárias comunitárias são diferentes das hospitalares em alguns aspectos, principalmente por possuir público alvo, como idosos e mulheres jovens no início da vida sexual. Os diversos estudos já realizados demonstram que o perfil de prevalência das bactérias causadoras de infecções do trato urinário é relativamente diversificado, bactérias como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* do grupo B e D, *Enterococcus faecalis* podem estar envolvidas. Entretanto a mais comum é a *Escherichia coli*. Neste contexto, o fator determinante para a ocorrência rotineira destes tipos de infecção é a resistência bacteriana, que vem traçando perfis cada vez mais diferenciados, dificultando de modo significativo o processo de tratamento e profilaxia desta patologia. O objetivo deste trabalho é revisar as infecções do trato urinário no seu conceito mais amplo, delineando tanto o perfil da doença como o de prevalência dos agentes infecciosos, complementando estes aspectos com um estudo mais detalhado da resistência bacteriana, a qual é o maior desafio dos clínicos, microbiologistas, e diversos profissionais da área de saúde.

Palavras-chave: infecção do trato urinário, resistência bacteriana, prevalência.

LISTA DE FIGURAS

1. **Figura 1:** Gráfico representativo sobre frequência de espécies bacterianas em infecções comunitárias do trato urinário 18
2. **Figura 2:** Mecanismos de Resistência.....22

LISTA DE TABELAS

- 1. Tabela 1:** Espectro Clínico em Infecções do Trato Urinário14

SUMÁRIO

1 - Introdução.....	11
2 - Desenvolvimento.....	13
2.1 Infecção do Trato Urinário - Aspectos Fundamentais	13
2.2 Pátogenos Causadores de ITUs	15
2.3 Resistência Bacteriana dos Uropatógenos	19
3 - Conclusão	23
4 - Referências.....	26

1. INTRODUÇÃO

A infecção do Trato Urinário (ITU) é definida como a invasão microbiana de qualquer órgão do trato urinário, desde a uretra até os rins, sendo frequente a ocorrência de microrganismos em órgãos adjacentes. (PIRES et al., 2007).

Desta forma constitui uma das causas mais frequentes de patologia infecciosa encontrada na prática médica, ficando atrás apenas das infecções respiratórias. (BRAOIOS et al., 2009). De acordo com dados epidemiológicos, em todo o mundo, cerca de 150 milhões de pessoas são diagnosticadas com ITU por ano, causando custos para economia global de mais de 6 bilhões de dólares. (AKRAM et al., 2007)

A maioria dos estudos demonstram que as ITUs comunitárias, infecções adquiridas fora do ambiente hospitalar, são diagnosticadas tanto em homens como em mulheres das mais variadas idades, todavia os recém-nascidos do sexo masculino, homens com obstrução prostática, idosos de ambos os sexos, e principalmente, mulheres jovens sexualmente ativas, são considerados grupos mais frequentemente acometidos. ((BRAOIOS et al., 2009). Segundo Gupta e colaboradores, (2002), aproximadamente 50% a 70% das mulheres apresentam ao menos um episódio de ITU durante a vida e, em 20% a 30% delas ocorrem episódios recorrentes.

Independentemente das características do paciente (idade, gênero, doenças primárias), pesquisas demonstram que a maioria deste tipo de infecção é causada por microrganismos presentes na microbiota intestinal. Este fato explica a maior frequência de ITUs em mulheres, que por decorrência da uretra feminina ser mais curta, favorece a colonização pela microbiota. (BLATT, J.M; MIRANDA, M.C, 2005). Os microrganismos mais comuns nas infecções do trato urinário são os bacilos gram-negativos, participando de cerca de 90% dos casos relatados, 6% dos casos são provocados por cocos gram-positivos, e em torno de 2% a 3% por leveduras, vírus, protozoários e parasitos. (RIGAU et al., 2006)

Mesmo com o fato dos atuais antibióticos possuírem ampla cobertura no tratamento das infecções do trato urinário, a sintomatologia pode persistir, tornando-se um considerável fator de risco para evolução da resistência bacteriana, fenômeno crescente, que provoca preocupações na comunidade médica tanto nacional quanto internacional. (RIGAU et al., 2006)

De forma geral, os agentes isolados de infecções urinárias adquiridas em hospitais demonstram maior amplitude de resistência aos variados agentes antimicrobianos. As cepas microbianas isoladas de infecções nosocomiais apresentam maior quantidade de estudos sobre o

perfil de resistência dos patógenos urinários. Contudo, podem ser isoladas em pacientes da comunidade cepas bacterianas multirresistentes, podendo ser reflexo de erros no tratamento empírico, sendo comum nesses casos a evolução para quadros clínicos complexos, com maior morbidade, sendo necessário então, efetuar maior quantidade de pesquisas sobre infecções comunitárias do trato urinário. (BRAOIOS et al., 2009).

Os mecanismos de resistência bacteriana são variados, consideravelmente complexos e não completamente conhecidos. Esses mecanismos pelos quais a resistência é expressa nas bactérias, de modo geral, resumem-se em três principais processos: inativação enzimática, receptores alterados e alteração do transporte de antibióticos. (KONEMAN, 2008).

A resistência bacteriana tem aumentado em todo mundo sendo necessária a realização de significativos estudos para o conhecimento das taxas de resistência locais, regionais e nacionais. (BLATT, J.M; MIRANDA, M.C, 2005)

A baixa quantidade de dados sobre este tema justifica sobretudo a realização de estudos epidemiológicos e revisões de literatura, as quais propiciam a reunião de dados existentes e demonstrem a real situação nas diferentes regiões do país. Além disso, é também fundamental o conhecimento sobre a prevalência dos diferentes patógenos neste tipo de infecção, na tentativa de auxiliar o tratamento empírico quando este for o mais indicado. (BRAOIOS et al., 2009).

O objetivo deste trabalho é revisar as infecções do trato urinário no seu conceito mais amplo, delineando tanto o perfil da doença como o de prevalência dos agentes infecciosos no Brasil, complementando estes aspectos com um estudo mais detalhado dos padrões e mecanismos de resistência bacteriana dos uropatógenos, a qual é o maior desafio dos clínicos, microbiologistas, e diversos profissionais da área de saúde.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Infecções do Trato Urinário – Aspectos fundamentais

2.1.1. A infecção

Segundo Hörner e colaboradores (2006) “*O trato urinário acima da uretra é estéril em pessoas saudáveis, mas a uretra é normalmente colonizada com muitos tipos diferentes de bactérias*”. Deste modo, as Infecções do Trato Urinário (ITUs) são caracterizadas pela invasão e multiplicação de microrganismos em qualquer tecido da via urinária. (LUCCHETTI et al, 2005).

Os agentes infecciosos podem alcançar o trato urinário e causar infecções através de três vias: via ascendente, principalmente em mulheres por apresentarem menor extensão da uretra e em indivíduos submetidos à instrumentação do trato urinário, caracterizando esta a via mais frequente; via hematogênica, em decorrência da alta vascularização do rim, o qual pode ser afetado em qualquer infecção sistêmica; e a via linfática, sendo esta considerada a menos comum. (SILVEIRA et al., 2010).

As infecções urinárias podem ocorrer no trato urinário da porção inferior, que é constituída pela bexiga urinária e uretra, ou podem ocorrer na porção superior do trato urinário, que é composto pela pelve renal e ureteres, as quais são infecções mais comumente ascendentes, ou seja, surge na bexiga urinária e ascende pelos ureteres até os rins (AKRAM et al., 2007).

Dependendo da localização no sistema genito-urinário, da capacidade de virulência dos agentes infecciosos e dos fatores predisponentes como idade, sexo, estado imunológico e entre outros, identifica-se diferentes formas clínicas de apresentação das infecções urinárias, como pielonefrites, cistites e uretrites, com desenvolvimento agudo ou crônico (RIGAU et al., 2006).

Desta forma, a cistite bacteriana ocorre com a aderência de bactérias à bexiga, as quais podem ascender para os ureteres alcançando a pelve renal, causando então um quadro de pielonefrite, que se difere clinicamente da cistite por apresentar sintomas clínicos sistêmicos (KAZMIRCZAK; GIOVELLI; GOULART, 2005).

De acordo com o relato dos sintomas e com a realização de exames, as infecções do trato urinário são divididas em duas categorias; não-complicadas e complicadas. A cistite aguda ou pielonefrite em uma mulher jovem sem doença subjacente de vias urinárias ou sistêmica, enquadra-se em ITU não-complicada. Já essas condições de cistite ou pielonefrite em homens, crianças,

pacientes cronicamente cateterizados ou mulheres com infecção recorrente, anomalias urológicas ou doença subjacente, considera-se uma ITU complicada. (KONEMAN, 2008)

O espectro clínico de ITU é muito amplo reunindo diferentes condições explicadas no quadro a seguir (Tabela 1):

Tabela 1: Diferentes condições no espectro clínico das infecções do trato urinário. (HEILBERG, I.P; SCHOR,N, 2003).

Espectro Clínico – Condições	Conceito	Características
<i>Contaminação</i>	É mais provável em presença de baixíssimas contagens bacterianas ou crescimento de mais de um microorganismo.	Observação: Infecção polimicrobiana verdadeira é rara, exceto em pacientes com derivações ileais, bexiga neurogênica, fístula vesicocólica, abscessos crônicos ou catéteres de demora.
<i>Pielonefrite</i>	Aderência da bactéria na porção superior (pelve renal e ureteres), também denominada de <i>infecção do trato urinário “alto”</i> ou <i>nefrite intersticial bacteriana</i> .	Reflete alterações anatômicas e/ou estruturais renais, decorrentes de um processo inflamatório agudo acometendo o rim e suas estruturas adjacentes.
<i>Bacteriúria</i> (presença de bactéria na urina) <i>de Baixa Contagem</i>	Baixa contagem pode significar contaminação, mas na grande maioria dos casos os germes isolados são típicos de ITU.	a baixa contagem pode também refletir: a) fase precoce de ITU em andamento; b) diluição urinária devido a maior ingestão de líquidos; c) crescimento lento de certos uropatógenos específicos ou ainda d) síndrome uretral
<i>Bacteriúria Assintomática</i>	Presença de bacteriúria na ausência de sintomas.	Característica de pacientes com infecções urinárias recorrentes.
<i>Síndrome Uretral</i>	Os sintomas de disúria (micção difícil e dolorosa) e maior frequência urinária são exuberantes, mas não se acompanham de urocultura positiva e sim por sedimento urinário normal ou com leucocitúria.	Podem significar: a) infecções por germes fastídicos ou não habituais (não crescem nos meios de cultura habituais) como a <i>Chlamydia trachomatis</i> ; b) abscesso renal sem drenagem para o trato urinário; c) tuberculose do trato urinário, mais freqüente nos últimos anos; d) amostras urinárias obtidas durante tratamento ou durante uso de agentes antisépticos.
<i>Cistite</i>	A aderência da bactéria à bexiga leva ao quadro de cistite bacteriana, ou infecção do trato urinário “baixo”.	A contagem de bactérias deve permitir uma clara distinção entre contaminação e infecção.

2.1.2. Quadro Clínico

Os aspectos clínicos das Infecções do Trato Urinário podem variar de acordo com as características do paciente, no que diz respeito ao gênero e principalmente à idade. Nos indivíduos adultos com esta infecção os sintomas mais frequentes em cistites são a disúria, o aumento na frequência urinária, urgência miccional, dor em baixo ventre, com presença ou não de febre e dor lombar. (KONEMAN, 2008).

Nos idosos, pode ser considerado comum a dor abdominal e/ou distúrbio de comportamento de infecções do trato urinário, acompanhado ou não dos sintomas clássicos encontrados nos adultos. Essa dor abdominal pode ser o principal sintoma da infecção em crianças, enquanto que em recém nascidos à icterícia fisiologia associada ou não à perda de peso (30%), hipertermia, diarreia, vômitos, cianose e complicações neurológicas (30%), sugerem o diagnóstico clínico de ITU. E para finalizar, em lactentes, o déficit pôndero-estatural, diarreia ou constipação, vômitos, anorexia ou febre de etiologia obscura, podem levar a suspeita de ITU. (HEILBERG, I.P; SCHOR,N, 2003).

2.1.3. Diagnóstico

A análise diagnóstica das ITUs é feita sempre em bases clínicas e laboratoriais. Embora existam diversos métodos como fitas reagentes e sedimento urinário que auxiliam no diagnóstico, a urocultura ainda é considerada o padrão-ouro para se diagnosticar infecções urinárias, pois permite a identificação do microorganismo infectante e possibilita subsequente realização do teste de susceptibilidade aos antimicrobianos (SILVEIRA et al., 2010).

Deste modo, quando em determinado paciente existem sinais e sintomas sugestivos de infecção do trato urinário, é realizado o exame bacteriológico da urina, que consiste basicamente na demonstração de bactérias na urina, através do exame microscópico, dos testes de “screen” rápido em uroculturas e pelos métodos de cultivo quantitativo, os quais são utilizados para diferenciar microorganismos contaminantes dos patógenos (COSTA et al., 2010).

2.2. Principais Pátógenos causadores de ITUs

Os microorganismos que podem invadir o trato urinário e causar infecções são bastante diversificados, podendo ser responsáveis por este processo infeccioso patógenos como vírus, fungos e, na maioria dos casos, bactérias, das quais os bacilos gram-negativos, principalmente do grupo das enterobactérias, ocorrem com maior frequência. (PIRES et al., 2007)

São variados os fatores que concedem a determinadas bactérias a capacidade de causar ITU, sendo denominados fatores de virulência. Os chamados fatores de virulência podem influenciar o grau de acometimento da infecção. Dentre estes fatores destacam-se: presença de fímbrias (estruturas ou apêndices microbianos que concedem maior aderência ao patógeno), antígeno capsular k (polissacarídeos capsulares que envolvem a parede celular) e a produção de endotoxinas bacterianas (propriedades patogênicas). Estes fatores contribuem para evolução de mecanismos de escape das bactérias, que possuem o objetivo de “driblar” as barreiras imunológicas e fisiológicas do trato urinário, estabelecendo a infecção com mais facilidade. (SILVEIRA et al., 2010).

Outro fator de virulência de extrema relevância são os plasmídeos, que são elementos genéticos circulares extracromossomais que possuem replicação autônoma. Os plasmídios são considerados carga de material genético externa que conferem resistência pela transferência deste material entre as bactérias, a qual pode ocorrer através de três mecanismos: transformação – bactéria adquire DNA livre que contém genes de resistência e o incorpora no seu próprio genoma; transdução – bactéria age como hospedeiro de um vírus, bacteriófago, o qual transmite genes de resistência durante seu ciclo reprodutivo; e conjugação – forma de reprodução bacteriana que ocorre transmissão de elementos de resistência. (OLIVEIRA, A.C; SILVA, R.C, 2008).

Independentemente dos grupos mais acometidos ou de resultados de pesquisas epidemiológicas regionais, a *Escherichia coli* é a mais frequente entre as bactérias que causam infecções comunitárias do trato urinário, seguido de outras bactérias gram-negativo como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*. (HEILBERG, I.P; SCHOR,N, 2003).

Grande parte das pesquisas realizadas no Brasil demonstram que a detecção de cocos gram-positivos como agentes de infecção do trato urinário variam de 6% a 10%. Dentre estes o *Staphylococcus saprophyticus* é o mais comum, o qual pode ser responsável por 10% a 20% de ITU em mulheres jovens sexualmente ativas, sendo deste modo, considerado a segunda causa mais comum neste grupo de indivíduos. Destacam-se também os *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* do grupo B e D e *Enterococcus faecalis* (BRAOIOS et al, 2009).

Segundo Camargo e colaboradores (2002) em todo mundo esta distribuição dos agentes infecciosos tem sido observada, entretanto pode haver modificações na frequência relativa das espécies e quanto aos tipos de microorganismos no que diz respeito às infecções complicadas, como nos casos de pacientes com alterações persistentes de vias urinárias, infecções recidivantes ou crônicas, sondas vesicais ou previamente tratadas.

A partir de cinco estudos realizados nas diferentes regiões brasileiras, foi possível elaborar um perfil de prevalência bacteriana em infecções comunitárias do trato urinário no Brasil, com o

objetivo de alcançar informações padronizadas sobre a amplitude de frequência destes agentes infecciosos (Figura 1).

No ano de 2007, Vieira e colaboradores realizaram um estudo sobre prevalência e susceptibilidade de bactérias isoladas de ITUs em pacientes atendidos no Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, localizado em Belém, Pará. Os resultados demonstraram que entre as 208 uroculturas positivas, a bactéria de maior prevalência foi a *Escherichia coli* com 69,8% dos casos, seguida de *Enterobacter* sp 7,2% e *Klebsiella* sp com 5,8%. Já entre as bactérias gram-positivas os *Staphylococcus* coagulase negativos foram mais isolados com 4,8%, seguido de *Staphylococcus saprophyticus* (2,9%).

Costa e colaboradores (2010) efetuaram a mesma pesquisa de prevalência de uropatógenos no Centro de Hematologia e Análises Clínicas Ltda – HEMOCLIN, em Campina Grande, na Paraíba. Dentre as 566 culturas positivas, os resultados demonstraram uma prevalência da *Escherichia coli* sobre as demais bactérias isoladas, com 48,2% dos casos, seguida de *Proteus mirabilis* com 11% e *Klebsiella pneumoniae* com 9,9%, enquanto que a bactéria gram-positiva mais freqüente foi *Staphylococcus saprophyticus* (5,5%), seguido de *Staphylococcus epidermidis* (5,1%) e *Staphylococcus aureus* (3,5%).

No Hospital Universitário de Brasília em 2007, Pires e colaboradores pesquisaram a prevalência e susceptibilidade bacteriana das infecções comunitárias do trato urinário no período de 2001 a 2005. Os resultados demonstraram que dentre 2433 uroculturas positivas, a *Escherichia coli* foi a mais prevalente com 62,4% dos casos, seguida pela *Klebsiella pneumoniae* (6,8%) e *Proteus mirabilis* (4,7%), sendo que a única bactéria gram-positiva que apresentou uma porcentagem superior a 1, foi o *Staphylococcus saprophyticus* com 2%.

Silveira e colaboradores (2010) traçaram a mesma linha de pesquisa de prevalência e susceptibilidade bacteriana de infecções do trato urinário em pacientes atendidos no Hospital Universitário de Uberaba. Dentre as 938 uroculturas positivas, os resultados também demonstraram maior prevalência de *Escherichia coli* com 60,4%, seguido de *Klebsiella pneumoniae* (12%) e *Pseudomonas aeruginosa* (7,4%). O *Enterococcus faecalis* foi a quarta bactéria mais isolada no estudo com 3,4%, sendo desta forma a bactéria gram-positiva mais frequente, seguida do *Staphylococcus saprophyticus* com 1,2%, e *Staphylococcus aureus* (1,1%).

E finalmente, em 2006 Hörner e colaboradores efetuaram um estudo de prevalência de microorganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria no Rio Grande do Sul. Os resultados demonstraram que o microorganismo mais frequentemente isolado foi a *Escherichia coli*, representando 52,1%, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (6,8%), e *Klebsiella pneumoniae* (5,4%). O *Enterococcus faecalis* foi a quarta bactéria

mais isolada no estudo com 5,4%, sendo deste modo a bactéria gram-positiva mais frequente, seguida de *Staphylococcus aureus* 3,6%, e *Staphylococcus saprophyticus* (2,7%).

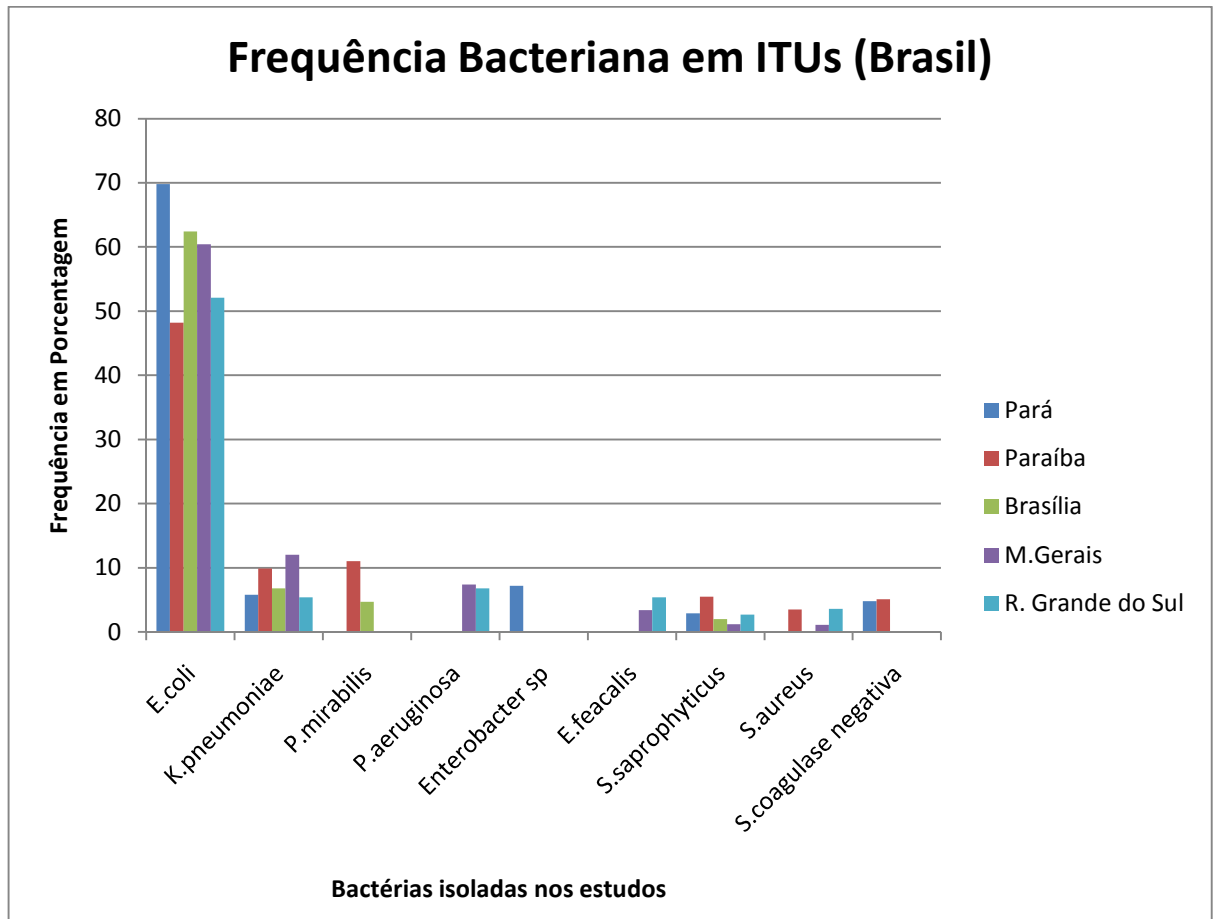


Figura 1: Gráfico representativo sobre frequência de espécies bacterianas em infecções comunitárias do trato urinário, a partir dos resultados de estudos realizados em cinco estados brasileiros, os quais representam as regiões norte, nordeste, centro-oeste, sudeste e sul.

Conforme mencionado, são diversos os estudos que afirmam que a bactéria *Escherichia coli* é a principal responsável por infecções do trato urinário, e também grande número de pesquisas sobre prevalência obtém a *Klebsiella pneumoniae* como segunda bactéria mais isolada nos casos desse tipo de infecção (KAZMIRCZAK; GIOVELLI; GOULART, 2005).

A *E. coli* é colonizadora do cólon intestinal, região perianal, intróito vaginal e região periuretral. Por ser uma bactéria que apresenta propriedades uropatogênicas específicas, consegue, mais facilmente, invadir o trato urinário de pessoas saudáveis. Por outro lado em pacientes cujo sistema imunológico encontra-se fragilizado, como no caso de crianças, gestantes, idosos e imunodeprimidos, cepas não patogênicas podem se tornar as principais responsáveis por um processo infeccioso do trato urinário (COSTA et al., 2010).

É de extrema importância a realização de pesquisas que reúnam conhecimentos sobre as prevalências regionais dos uropatógenos, como também o seu perfil de resistência aos antimicrobianos. Estes estudos concedem à comunidade médica opções de escolha entre as diversas alternativas terapêuticas, os antimicrobianos mais indicados para o tratamento empírico. (BRAOIOS et al, 2009).

2.3. Resistência Bacteriana dos Uropatógenos

O desenvolvimento de fármacos hábeis no combate a infecções bacterianas revolucionou o tratamento médico nas últimas décadas, proporcionando uma drástica redução da mortalidade causada por doenças microbianas. Entretanto a dispersão da utilização de antibióticos infelizmente proporcionou para as bactérias o desenvolvimento de defesas contra os agentes antibacterianos, estabelecendo o conseqüente aparecimento da resistência. Este fenômeno da resistência bacteriana a variados antibióticos e agentes quimioterápicos representa séria ameaça para a saúde pública por impor consideráveis limitações às opções para tratamento de infecções (SILVEIRA et al., 2006).

Fleming, em 1929, descobriu a penicilina, sendo também o primeiro observador da resistência natural de bactérias aos antibióticos quando descreveu que bactérias do grupo colitífóide e a *Pseudomonas aeruginosa* apresentavam determinada característica que concedia a estas, habilidade de inibir o antibiótico. Essa característica que proporcionava esta resistência natural foi descoberta, pouco depois em 1940, por Abraham e Chain, ao demonstrarem em extratos de *E.coli*, uma enzima capaz de aniquilar a ação da penicilina, a qual foi denominada penicilinase. E finalmente a partir de 1949, com o aumento gradativo de bactérias resistentes aos diversos antibióticos, diversos estudos constataram que essa resistência poderia ser transferida entre os patógenos (TAVARES, W , 2000).

A resistência bacteriana se desenvolve como uma consequência natural da habilidade das bactérias se adaptarem. O uso desregrado de antibióticos concede, cada vez mais, a oportunidade das bactérias serem expostas aos mesmos, tendo como resultado o aumento da pressão seletiva, o que facilita a aquisição de mecanismos de resistência. Deste modo, pode-se afirmar que este fenômeno é inevitável e irreversível, sendo decorrente principalmente da exposição descontrolada aos antibióticos, exposição esta caracterizada na maioria das vezes pelo tratamento empírico mal formulado (SANTOS, N.Q, 2004).

A alta atividade metabólica e reprodutiva das bactérias proporciona a estes microrganismos o desenvolvimento de formas de resistência que são intrínsecas à estrutura física celular,

relacionadas a processos mutacionais. Desta forma, uma cepa bacteriana pode apresentar resistência a determinado antibiótico sem a necessidade de contato prévio com este fármaco. Este tipo de resistência pode seguir três caminhos: resistência inerente ou intrínseca, mutação genética ou transferência de material genético, mecanismo este mediado pelos plasmídeos, os quais são materiais genéticos extracromossomais, explicados anteriormente (OLIVEIRA, A.C; SILVA, R.C, 2008).

Os mecanismos de resistência bacteriana são basicamente três: a produção de enzimas inativadoras dos agentes antimicrobianos, as quais promovem a transferência de agrupamentos químicos dos fármacos ou possuem atividade hidrolítica; resistência relacionada à composição bioquímica específica da parede celular bacteriana, caracterizando alteração do transporte de antibióticos e conferindo impermeabilidade a determinadas substâncias; e por último, o mecanismo de resistência desenvolvido pela alteração dos receptores de membrana bacteriana, que concede impenetrabilidade ao antibiótico (KONEMAN, 2008).

As bactérias responsáveis pelas infecções do trato urinário vêm demonstrando importante redução da sensibilidade aos antimicrobianos mais utilizados no tratamento dos pacientes. Este fenômeno tem sido observado em diversos países, determinando a realização de avaliações continuadas da susceptibilidade de microrganismos isolados de uroculturas (CAMARGO et al., 2002).

Alguns importantes aspectos como agente infeccioso mais provável, padrão local da resistência bacteriana, histórico do paciente sobre uso de antibióticos, imunidade do paciente e a farmacocinética do fármaco, influenciam diretamente a escolha empírica dos antibióticos no tratamento de ITU. (KOCH et al., 2008). E para maior esclarecimento, a justificativa da freqüente adoção do tratamento empírico caracteriza-se pelo fato dos exames microbiológicos solicitarem considerável tempo de finalização, e também as infecções urinárias apresentarem caráter brando com alta incidência (BRAOIOS et al., 2009).

Os antibióticos frequentemente recomendados no Brasil para o tratamento empírico da ITU adquirida na comunidade em adultos são sulfametazol/trimetropina (SMZ-TMP), fluorquinolonas (norfloxacina ou ciprofloxacina) e cefalosporinas de 1ª e 2ª gerações, amoxicilina/clavulanato ou nitrofurantoína. Contudo, estudos demonstram crescimento da resistência antimicrobiana dos uropatógenos, estabelecendo dúvida sobre essas recomendações (KOCH et al., 2008).

No estudo realizado em 1998 por Lopes e colaboradores, os resultados demonstraram aumento da resistência bacteriana à norfloxacina e ciprofloxacina comparados com pesquisas anteriores. A maior preocupação foi o aumento rápido da resistência de *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* a estes dois tipos de quinolonas, principalmente à norfloxacina, lembrando que a

primeira é considerada umas das bactérias mais freqüentemente isoladas em infecções do trato urinário.

Como já comentado anteriormente de modo geral, aparecem na clínica as bactérias resistentes as quinolonas como resultado da utilização destes agentes antimicrobianos na terapia. (VISCONTI, R.T; GARRIGUES, T.M; CANTÓN, E, 2002). De acordo com Chenia e colaboradores (2006) a resistência às quinolonas é o resultado de uma combinação de mecanismos agindo separadamente ou em combinação para produzir o fenótipo de resistência.

Segundo Visconti e colaboradores (2002), o efeito citotóxico desta classe de antibiótico depende da penetração do mesmo através da membrana bacteriana, para finalmente alcançar o seu alvo celular (DNA girase ou topoisomerase IV) e induzir a morte da célula. Deste modo, a resistência à fluorquinolona e quinolonas em geral, consiste em mutações pela bactéria que possam afetar qualquer passo deste processo. Esses mecanismos agrupam-se em:

- Resistência do tipo cromossômica: concede lugar a mutações em segmentos definidos dos genes que codificam o DNA girase e a topoisomerase IV, dando lugar aos QRDR (do inglês "Quinolone Resistance-Determining Region")

- Resistência por alterações na membrana externa bacteriana: determinam a diminuição da penetração celular do fármaco. Estas modificações se originam dos genes que codificam os canais das porinas, que impedem a entrada do quimioterápico na bactéria.

- Resistência baseada na expulsão do antibacteriano: expulsão do meio intracelular para o extracelular por ação dos transportadores endógenos ativos.

Já os antibióticos β -lactâmicos, classe esta que compreende o grupo das cefalosporinas, principalmente os de 1ª e 2ª gerações, são afetados por três principais mecanismos de resistência: a) modificações do alvo do fármaco – proteína bacteriana alvo do antibiótico torna-se menos susceptível á ligação com o agente antimicrobiano devido a uma substituição aminoácídica, as PBPs (Penicilin Binding Proteins); b) resistência por bombas de efluxo – especificidade do antibiótico modificada pelo aumento da síntese de proteínas, as quais são responsáveis pelo bombeamento ativo de antimicrobianos do meio intracelular para o extracelular, isto é, o seu efluxo ativo; e por último e mais comum, c) inativação enzimática – clivagem e hidrólise dos agentes antimicrobianos por enzimas denominadas β - lactamases. (DIAS, D.J, 2009)

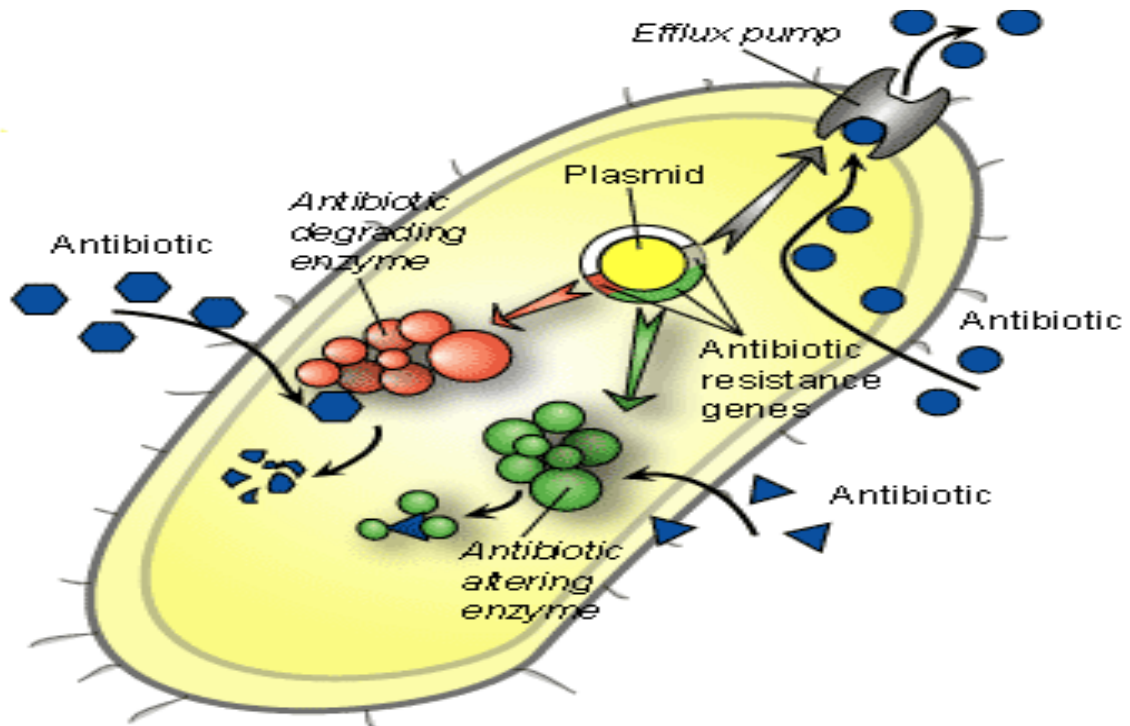


Figura 2: Representação esquemática de mecanismos de resistência bacteriana : bomba de efluxo, inativação e alteração enzimática. Mecanismos decorrentes da expressão de genes plasmidiais. (HOMBRE, J, 2010)

Em relação ao padrão de resistência bacteriana em infecções do trato urinário no Brasil, o estudo de Costa e colaboradores (2010) demonstrou alta incidência de resistência dos variados uropatógenos isolados às quinolonas. Especificamente com relação a *E.coli* o índice foi de 21,32% a Ciprofloxacino, 23% em relação ao Norfloxacino e 38,37% referente ao Ácido Nalidixico, tendo o maior índice (45,75%) frente ao Sulfazotrim, antibiótico este que apresentou maior resistência (60,71%) comparada com todos antimicrobianos testados e bactérias isoladas.

Já no estudo de Silveira e colaboradores (2010), os resultados foram expostos referentes ao perfil de sensibilidade, demonstrando que as espécies de *Escherichia coli* isoladas apresentaram sensibilidade de 98% para ceftazidina, ampicilina (97,7%), aztreonam (96,8%), cefepime (96,6%), ceftriaxona (96,4%), cefoxitina (95,7%), nitrofurantoina (94,1%) e gentamicina (92,3%) (Fig. 2). Obtiveram menor sensibilidade, abaixo de 90%, os seguintes antimicrobianos: clorofenicol (83,1%), ampicilina-sulbactam (78,5%), norfloxacina (75,5%), ciprofloxacina (75%), cefalotina (68,7%) e sulfametoxazol-trimetoprim (51,45%), lembrando que o recomendado é o perfil de sensibilidade ser maior que 80% no mínimo.

3. CONCLUSÃO

Uma das doenças que mais leva os pacientes à procura de auxílio médico é a infecção do trato urinário, caracterizando uma patologia consideravelmente frequente da clínica médica. Uma característica ímpar deste tipo de infecção é a sua prevalência em mulheres, abrangendo cerca de 70% dos casos. (BAIL, L; ITO, C.A.S; ESPERINO, L.A, 2006).

A ITU é uma patologia bem descrita, sendo que sua prevalência varia com o gênero e idade, e seus sinais e sintomas são diferenciados quando se trata de gestantes, idosos e crianças muito novas. Pode se desenvolver com quadro complicado, que envolve pacientes hospitalizados e infecções recorrentes, com a possibilidade de óbito, ou pode ser não-complicada, que compreende os casos mais simples.

Como em qualquer patologia infecciosa, para estabelecer profilaxia e tratamento adequados para infecções comunitárias de trato urinário, é necessária a realização efetiva e continuada de diversos estudos os quais objetivam determinar de forma detalhada a etiologia e perfil de resistência bacteriana em critérios regionais, nacionais e internacionais, e conseqüentemente, instituir padrões de orientação e recomendação.

Neste trabalho, o perfil de prevalência dos uropatógenos no Brasil foi revisado a partir da análise dos resultados de cinco estudos de diferentes estados brasileiros, cada um destes representando uma região.

Na Figura 1, pode-se observar que das nove bactérias descritas no gráfico, apenas a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus saprophyticus* foram isoladas em todos os estudos. É notável a prevalência da bactéria *Escherichia coli* nas infecções de trato urinário, apresentando porcentagens superiores a 45%, com a necessidade de destaque para o estudo do Pará, que obteve quase 70% das uroculturas positivas para esta bactéria.

A *Klebsiella pneumoniae* demonstrou nesta análise a característica de segundo patógeno mais freqüente, por ser a única bactéria a apresentar o segundo lugar no quesito prevalência em mais de um estudo com valores superiores a 10%. Entre as bactérias gram-positivas, o *Staphylococcus Saprophyticus* é a mais freqüente. O *Enterobacter spp* foi a única bactéria descrita em apenas um estudo comparada com todos os patógenos relatados no gráfico.

Em relação à resistência bacteriana, pode-se concluir que é um evento natural de adaptação das bactérias, o qual é estimulado, principalmente, pela exposição destes microrganismos aos antibióticos. Entre os mecanismos de resistência, a inativação enzimática proporciona maior

preocupação para o mundo científico, por estabelecer o desenvolvimento acelerado da doença infecciosa através da produção de enzimas específicas pelas bactérias, as quais atuam na alteração do agente antimicrobiano e realizam atividade hidrolítica, apresentando como principais exemplos as β -lactamases e carbapenemases, responsáveis pela resistência bacteriana da maioria dos antibióticos da classe β -Lactâmicos. (DIAS, D.J, 2009).

Pode-se considerar exemplo clássico desta problemática o surto de KPCs (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) ocorrido no Brasil no ano de 2010. Esta sigla designa bactérias, do grupo das enterobactérias, que produzem enzimas carbapenemases, as quais apresentarem alta atividade hidrolítica contra diversos grupos de antibióticos, representando desta forma bactérias com alto nível de virulência, e significativo nível de patogenicidade, sendo este caracterizado um mecanismo emergente o qual justifica vigilância constante. (DIENSTMANN et al., 2010)

Desta forma, as classes de antimicrobianos que mais estão apresentando aumento na resistência, no que se trata a dados brasileiros, são as quinolonas (ciprofloxacino e norfloxacino), inibidores da via folato (trimetoprim-sulfametoxazol) e as cefalospinas, justamente por estes serem os antibióticos mais recomendados para o tratamento empírico de infecções do trato urinário adquiridas na comunidade, conseqüentemente sendo os mais expostos às bactérias.

No que diz respeito ao padrão de resistência, devido aos resultados apresentados em estudos brasileiros, não se recomenda mais para o tratamento de ITU o sulfametazol/trimetropina, pois este vem apresentando em média 55% de perfil de susceptibilidade para a maioria dos uropatógenos, já que o ideal seria números superiores a 80%. Por outro lado, embora já sejam consideradas motivo de preocupação por demonstrarem em muitas pesquisas aumento para resistência bacteriana, as quinolonas e cefalosporinas ainda possuem índices de susceptibilidade superiores a 80%, apresentando desta forma, nível considerável de qualidade para tratamento de ITUs.

O incentivo de pesquisas sobre prevalência de patógenos e perfil de susceptibilidade dos mesmos pode ser uma tentativa de minimização do fenômeno da resistência bacteriana, por auxiliar de forma mais completa e detalhada o tratamento empírico das infecções urinárias.

Outra solução para minimizar a resistência bacteriana é a adoção de medidas efetivas e de orientação sobre automedicação, para limitar de modo consciente a exposição desregrada de antibióticos ao organismo e conseqüentemente a bactérias, quando se tem um quadro de infecção.

No Brasil esta problemática está sendo bem trabalhada, principalmente depois da proibição da venda de antibióticos sem receita médica pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), diminuindo de forma significativa a automedicação, limitando a exposição descontrolada aos antimicrobianos, dependendo praticamente da consciência dos médicos ao formularem uma terapia antibiótica.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKRAM, M; SHAHID, M; KHAN, A.U. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in JNMC Hospital Aligarh, India. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**. Aligarh, v.6, no. 4, March/2007.

BAIL, L; ITO, C.A.S; ESMERINO, L.A. Infecção do trato urinário: comparação entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Ponta Grossa – PR, vol. 38(1): 51-56, 2006.

BLATT, J.M; MIRANDA, M.C. Perfil dos microrganismos causadores de infecções do trato urinário em pacientes internados. **Revista Panamericana de Infectologia**. Santa Catarina, v.7, no.4: 10-14, Nov., 2005.

BRAOIOS, A; TURATTI, T. F; MEREDIJA, L.C.S; CAMPOS, T.R.S; DENADAI, F.H.M. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v.45, n.6, Nov./Dec., 2009.

CAMARGO, C.B.S; PEDRO, C.C; LOURENÇO, D.S; GIRONI, R.H.A.R; MARTINEZ, R. Infecção de vias urinárias na comunidade de Ribeirão Preto – SP: Etiologia, sensibilidade bacteriana a antimicrobianos e implicações terapêuticas. **Medicina Ribeirão Preto**. Ribeirão Preto – SP, v. 35: 173-178, Abr./Jun., 2002.

COSTA, L.C; BELÉM, L.F; SILVA, P.M.F; PEREIRA, H.S; SILVA, E.D.J; LEITE, T.R; PEREIRA, G.J.S. Infecções urinárias em pacientes ambulatoriais: prevalência e perfil de resistência aos antimicrobianos. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. Campina Grande – PB, vol. 42(3): 175-180, 2010.

DIAS, D.J. **Estudo dos principais mecanismos de resistência aos antibióticos β -lactâmicos em bactérias patogênicas de Gram negativo**. 2009, 100 p. Dissertação (Mestrado em Genética Molecular). Universidade Nova de Lisboa. Lisboa, Portugal, 2009.

DIENSTMANN, R; PICOLI, S.U; MEYER, G; SGHENKEL, T; STEYER, J. Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em Enterobacteriaceae de ambiente hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 46 • n. 1 • p. 23-27 • fevereiro 2010.

GUPTA, K; HOOTON, T.M; STAMM, W.E. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. **Annals of Internal Medicine**. Washington, v.135, no.1: 41-50, July/2003.

HÖRNER, R; VISSOTTO, R; MASTELLA, A; SALLA, A; MENEGHETTI, B; FORNO, N.L.F.D; RIGHI, R.A; OLIVEIRA, L.O. Prevalência de microorganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria. **Revista da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas**. Fortaleza-CE, v.38, no. 3: 147:150, Abr.,2006.

HEILBERG, I.P; SCHOR,N.Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário – ITU.**Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo –SP, 49(1): 109-16, 2003.

HOMBRE, J. **Antibióticos**.2010. Disponível em:
<http://blog.jhombre.com/2010/06/antibioticos.html>. Acesso em: 16/05/2011

KAZMIRCZAK, A; GIOVELLI, F.H; GOULART, L.S. Caracterização das Infecções do Trato Urinário Diagnosticadas no Município de Guarani das Missões – RS. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. Rio Grande do Sul, vol. 37(4): 205-207, 2005

KOCH, C.R; RIBEIRO, J.C; SCHNOR, O.H; ZIMMERMANN, B. S; MÜLLER, F.M; D'AGOSTIN, J; MACHADO, V; ZHANG, L. Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio grande – RS, 41(3):277-281, mai-jun, 2008.

KONEMAN. **Diagnóstico Microbiológico – Atlas Colorido**. 6ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 1565 p.

OLIVEIRA, A.C; SILVA, R.C. Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Minas Gerais, 10(1):189-197, 2008.

PIRES, M.C.S; FROTA, K.S; JUNIOR, O.M; CORREIA, A.F; CORTEZ-ESCALANTE, J.J; SILVEIRA; C.A. Prevalência e suscetibilidades bacterianas das infecções comunitárias do trato urinário, em Hospital Universitário de Brasília, no período de 2001 a 2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba - MG, v.40, n.6, Nov./Dec., 2007.

RIGAU, L.D; RODRÍGUEZ, L.E.C; NÚÑEZ, T.F; FEBLES, O.G; GUZMÁN, M.C; BRAVO,L. Etiología bacteriana de la infección urinaria y susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Escherichia coli*. **Revista Cubana de Pediatría**, .Ciudad de la Habana, v. 73, no. 3, Jul./Sep., 2006

SANTOS, N.Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto e Contexto – Enfermagem**, Florianópolis – SC, V.13(n.esp):64-70, 2004.

SILVEIRA, G.P; NOME, F; GESSER, J.C; SÁ, M.M .Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Química Nova**, Florianópolis – SC, Vol. 29, No. 4, 844-855, 2006.

SILVEIRA, S.A; ARAÚJO, M.C; FONSECA, F.M; OKURA, M.H; OLIVEIRA, A.C.S. Prevalência e suscetibilidade bacteriana em Infecções do Trato Urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Uberaba. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Uberaba –MG, vol. 42(3): 157-160, 2010.

TAVARES, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, 33(3):281-301, mai-jun, 2000.

VIEIRA, J.M.S; SARAIVA, R.M.C; MENDONÇA, L.C.V; FERNANDE, V.O; PINTO, M.R.C; VIEIRA, A.B.R.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**. Belém-PA, vol. 39(2): 119-121, 2007.

VISCONTI, R.T; GARRIGUES, T.M; CANTÓN,E. Mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas. **Revista Espanhola de Quimioterapia**, Espanha, vol.15, nº1, 2002.