



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# **Infeções Urinárias e Resistência aos Antimicrobianos: Um Problema Emergente na Saúde Pública**

**Alexandre Filipe Martins Pedro**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação da Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva

2024



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# **Infeções Urinárias e Resistência aos Antimicrobianos: Um Problema Emergente na Saúde Pública**

**Alexandre Filipe Martins Pedro**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação da Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva

2024

# Infeções Urinárias e Resistência aos Antimicrobianos: Um Problema Emergente na Saúde Pública

## **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

[Assinatura do aluno]

---

**Copyright© 2024** Alexandre Filipe Martins Pedro

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## Resumo

As infecções urinárias destacam-se como as infecções mais prevalentes, após as respiratórias, na comunidade, afetando todos os grupos etários, com maior incidência entre as mulheres jovens. A sua classificação ocorre com base em critérios variados, sendo o mais comum a diferenciação entre infecção simples ou complicada. Outro critério relevante refere-se à localização, categorizando-as como inferiores (cistite) ou superiores (pielonefrite). A cistite, predominantemente limitada à bexiga, geralmente manifesta-se como uma infecção leve, acarretando desconforto e um impacto negativo na qualidade de vida. Embora resolúveis com antibioterapia, a crescente resistência antimicrobiana torna-se uma preocupação global reconhecida por diversas entidades de saúde. Esta resistência compromete a eficácia do tratamento, potencialmente levando a quadros clínicos mais severos. Os fatores contribuintes incluem o uso excessivo e inadequado dos antibióticos, não apenas em saúde humana, mas também em animais e no meio ambiente. Neste contexto, o papel do farmacêutico, como especialista do medicamento, é crucial uma vez que pode orientar sobre antibioterapia e promover o uso responsável do antibiótico, o farmacêutico assume a responsabilidade no conscientizar a comunidade e outros profissionais de saúde sobre o desafio crescente das resistências antimicrobianas.

**Palavras-chave:** Bactéria Gram-negativa; Cistite; Infecção urinária; Pielonefrite; Resistência antimicrobiana.

## Abstract

Urinary infections stand out as the most prevalent after respiratory infections in the community, affecting all age groups, with a higher incidence among young women. Their classification is based on various criteria, with the most common being the differentiation between simple or complicated infection. Another relevant criterion relates to their location, categorizing them as lower (cystitis) or upper (pyelonephritis). Cystitis, predominantly limited to the bladder, usually manifests as a mild infection, causing discomfort and a negative impact in the quality of life. Although resolvable with antibiotic therapy, the growing antimicrobial resistance has become a global concern recognized by various health entities. This resistance compromises the effectiveness of treatment, potentially leading to more severe clinical conditions. Contributing factors include the excessive and inappropriate use of antibiotics, not only in human health but also in animals and the environment. In this context, the role of the pharmacist, as a medication specialist, is crucial since they can provide guidance on antibiotic therapy and promote the responsible use of antibiotics. The pharmacist takes on the responsibility of raising awareness within the community and among other healthcare professionals about the growing challenge of antimicrobial resistance.

**Keywords:** Antimicrobial resistance, Cystitis, Gram-negative bacteria, Pyelonephritis, Urinary infection.

# Índice

1. Introdução .....	1
1.1. Etiologia .....	2
1.2. Epidemiologia .....	3
1.3. Fisiopatologia.....	6
2. Tipos de infecções.....	9
2.1. Infecções Simples .....	9
2.2. Infecções Complicadas .....	9
2.2.1. Fatores Interferentes.....	9
2.3. Infecções Recorrentes e Recedivantes .....	15
3. Fatores de Risco Associados às Infecções Urinárias.....	16
3.1. Género e Idade .....	16
3.2. Hábitos e Comportamentos .....	17
3.2.1. Micção.....	17
3.2.2. Atividade Sexual .....	17
3.2.3. Outros Hábitos e Comportamentos .....	18
3.3. Genética.....	18
4. Diagnóstico .....	20
5. Significado Clínico da Bacteriúria Assintomática.....	24
5.1. Gravidez .....	25
5.2. Procedimentos urológicos .....	27
6. Tratamento das Infecções Urinárias.....	28
6.1. Tratamento com Antibacterianos.....	28
6.1.1. Cistite Não Complicada .....	28
6.1.2. Pielonefrite Não Complicada .....	33
6.1.3. Infecções Complicadas .....	34
6.1.4. Prostatite Bacteriana.....	36
6.1.5. Infecções Recorrentes e Recedivantes .....	37
6.2. Outras estratégias terapêuticas .....	38
6.2.1. Medidas Não Farmacológicas (Hábitos e Comportamentos).....	38
6.2.2 Medidas farmacológicas.....	39
6.3. Estratégias profiláticas .....	41
6.3.1. Profilaxia Antibiótica .....	41
6.3.2. Imunoterapia.....	43
7. Resistências aos Antimicrobianos .....	44
7.1. Perspetiva da Resistência aos Antimicrobianos a Nível Mundial .....	44

7.2. Mecanismos de Resistência aos Antimicrobianos.....	46
7.3. Estratégias de Combate às Resistências Antimicrobianas.....	52
8. Aconselhamento Farmacêutico .....	55
9. Conclusão.....	59
10. Referências.....	60

## **Índice de Figuras:**

Figura 4.1. – Guia de diagnóstico .....	23
Figura 6.1. – Mecanismo de ação do Trimetoprim e Sulfametoxazol.....	31
Figura 7.1. – Os mecanismos de resistência pelas bactérias .....	49
Figura 7.2. – Os mecanismos de transferência horizontal de genes.....	50
Figura 7.3. – Formação do biofilme.....	51

## **Índice de Gráficos:**

Gráfico 1.1. – A distribuição das urocultras por faixa etária e género .....	5
--	---

## **Índice de Quadros:**

Quadro 1.1. – Agentes etiológicos mais comuns em função do tipo de infecção urinária.....	2
Quadro 4.1. – Questões a colocar numa suspeita de infecção urinária .....	20
Quadro 5.1. – Quando deve ser ou não recomendado o tratamento da bacteriúria assintomática .....	25
Quadro 6.1. – Outras estratégias terapêuticas .....	38

## Índice de Tabelas:

Tabela 1.1. – O número de microrganismos isolados e a sua percentagem na amostra .....	6
Tabela 5.1. – Terapêutica farmacológica recomendada na mulher grávida e respetiva posologia. .....	26
Tabela 6.1. – Terapêutica farmacológica indicada na cistite não complicada e respetiva posologia .....	29
Tabela 6.2. – Terapêutica farmacológica indicada na pielonefrite não complicada e respetiva posologia .....	34
Tabela 6.3. – Terapêutica farmacológica indicada na cistite complicada ou infeções associadas a algalias sem sintomas superiores e respetiva posologia .....	35
Tabela 6.4. – Terapêutica farmacológica indicada na pielonefrite complicada, urosépsis ou nas infeções associadas a algalias com sintomas superiores, em utentes gravemente doentes e respetiva posologia.....	36
Tabela 6.5. – Terapêutica farmacológica indicada na prostatite bacteriana e respetiva posologia .....	37
Tabela 6.6. – Terapêutica farmacológica indicada na profilaxia contínua e pós-coito e respetiva posologia .....	42

## Lista de Abreviaturas e Acrónimos:

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINE's	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
ARN	Ácido ribonucleico
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
eHsp72	Heat shock protein 72
IACS	Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBCI	Precauções Básicas do Controlo da Infecção
TAC	Tomografia computadorizada
TLR	Recetor Toll-Like (do inglês, <i>Toll-Like Receptor</i> )
TGF- $\beta$ 1	Fator transformante de crescimento $\beta$ 1 (do inglês, <i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math>1</i> )
UFC	Unidade Formadora de Colónias
VEGF	Fator crescimento endotelial vascular (do inglês, <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> )

## 1. Introdução

Em Portugal, as infeções urinárias são as segundas infeções com maior prevalência, a seguir às respiratórias. Nas mulheres, as infeções urinárias parecem ser mais comuns do que nos homens, principalmente devido a diferenças anatômicas, especialmente em mulheres jovens e sexualmente ativas (1–4).

Este tipo de infeções, na maioria dos casos são infeções ligeiras, causam apenas desconforto, mas afetam a qualidade de vida das pessoas. Nos casos mais graves, estão associadas a comorbilidades e anormalidades que comprometam o funcionamento normal do trato urinário que dificultam o tratamento e facilitam a progressão da infeção, sendo necessário uma avaliação médica mais profunda e laboratorial (1,2,5).

A cistite é a infeção urinária que ocorre com maior frequência e é facilmente diagnosticada apenas com base nos sintomas típicos desta infeção, fazendo com que a prescrição antibiótica seja efetuada de forma empírica (6–10).

Os antibióticos são um dos recursos terapêuticos mais importantes que têm sido desenvolvidos, sendo que as resistências antimicrobianas representam um problema emergente para a saúde pública, colocando em causa a eficácia do tratamento e promovendo a evolução destas patologias para quadros clínicos mais graves (6,7,11,12).

Os fatores que mais contribuem para o surgimento de resistências antimicrobianas são o uso excessivo e/ou uso inadequado de antibióticos, não só na saúde humana, mas também nos animais, ambiente e alimentos. A exposição contínua dos antibióticos às bactérias, faz com que exista um crescimento seletivo, onde estas acabam por desenvolver mecanismos para se defenderem, criando assim resistências (13–19).

Este crescimento das resistências antimicrobianas faz com que infeções, que anteriormente eram relativamente fáceis de tratar, passem a ser difíceis de tratar. Assim sendo, é crucial alertar a comunidade para a situação presente e os respetivos riscos associados, consciencializando para o uso responsável dos antibióticos. O farmacêutico, como o profissional de saúde especialista do medicamento, desempenha um papel fundamental no esclarecimento da comunidade ou de outros profissionais de saúde, relativamente a este assunto (13,14,18,20–24).

### 1.1. Etiologia

As infecções urinárias podem ser causadas por vários tipos de microrganismos, como bactérias (Gram-positivas e Gram-negativas), fungos e até mesmo parasitas ou vírus. São de especial importância as bactérias Gram-negativas (1,2,5,11,25).

No Quadro 1.1. encontram-se enumerados os diferentes agentes etiológicos e a respetiva infeção urinária associada.

Quadro 1.1. – Agentes etiológicos mais comuns em função do tipo de infeção urinária. Adaptado de (1).

Tipo de infeções urinárias	Agente patogénicos comuns
Não complicadas	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Staphulococcus Saprophyticus</i> <i>Enterococcus spp.</i>
Complicadas	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>
Associadas a algaliações	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Corynebacterium urealyticum</i> <i>Candida spp.</i>
Recorrentes	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Staphylococcus spp.</i>

Relativamente às infeções urinárias não complicadas, a sua maioria, são causadas apenas por uma espécie bacteriana, sendo a *Escherichia coli* (*E.coli*), o agente patogénico mais comum. Nas infeções recorrentes, a *E.coli* continua a ser comum, mas torna-se

frequente o isolamento de outros agentes etiológicos como a *Klebsiella pneumoniae* e o *Proteus mirabilis* (1–3,5,11,26–29).

Nas infecções urinárias complicadas, o principal agente patogénico continua a ser a *E.coli*, sendo que, neste caso, está associada a uma estirpe resistente. Outras bactérias comuns neste contexto são: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium urealyticum*. Estes agentes patogénicos encontram-se em infecções associadas aos cuidados de saúde (IACS), especialmente encontrados em situações de algaliações, prevalentes em unidades hospitalares ou em instituições de cuidados de longa duração (1,2,26,27).

Além de bactérias, embora seja raro, existem casos reportados de infecções urinárias causadas por microrganismos como fungos, vírus e até mesmo parasitas. Alguns fungos, como a *Cândida spp.* podem causar infecções urinárias, sendo encontrada em cateter de longa duração. Alguns dos vírus que causam infecções urinárias são os citomegalovírus, adenovírus, vírus do papiloma ou herpes *simplex*. Além disso, apesar de pouco comum, as infecções urinárias podem também ser causadas por parasitas como a *Trichomonas vaginalis* e o *Schistosomiasis*. As infecções causadas por estes tipos de agentes, exigem uma estratégia terapêutica adequada e diferente da utilizada no tratamento duma infecção urinária causada por *E.coli* (2,5,11,25,28–36).

## 1.2. Epidemiologia

As infecções urinárias podem ocorrer nos diferentes grupos etários, desde recém-nascidos até aos idosos. São mais comuns nos adultos, em particular nas mulheres do que nos homens. Estima-se que cerca de 60% das mulheres irão ter, pelo menos, uma infecção urinária durante a vida. No homem, as infecções urinárias, na maioria, são causadas por patologias associadas à próstata ou por doenças sexualmente transmissíveis e incidem mais na uretra (1–3,37,38).

É mais frequente ocorrerem infecções sintomáticas na mulher, sexualmente ativa, registando-se o pico entre os 18-24 anos, onde é comum ocorrerem recorrências das infecções, embora estas possam também surgir em grande número até aos 39 anos. As recorrências são comuns, sendo que 5% de mulheres saudáveis desenvolvem infecções recorrentes durante a sua vida. Uma mulher que já teve uma infecção urinária, irá ter maior possibilidade de desenvolver outra infecção do que uma mulher que nunca teve uma infecção (2,3,27,38–41).

As infecções superiores, denominadas de pielonefrites, são menos comuns que as inferiores, nomeadamente as cistites, apresentando também menores recorrências. Parece haver uma predisposição genética para infecções recorrentes, cistites e pielonefrites, em mulheres cujos familiares sofram de infecções urinárias. Além de fatores genéticos, a infecção depende também das características virulentas dos agentes patogénicos (1,2,37,40,41).

Apesar de não ser comum, as infecções urinárias ocorrem também nos bebés, crianças e idosos. A frequência de ocorrer num bebé é cerca de 1 a 2%, nos primeiros três meses de vida, sendo mais comum no sexo masculino do que no sexo feminino. Após esse tempo, tornam-se mais frequentes no sexo feminino (2,7,42–47).

O risco de desenvolver uma infecção urinária aumenta com a presença de anormalidades urológicas, como por exemplo, o refluxo vesicouretral ou alguma disfunção em esvaziar a bexiga, podendo atingir o rim e causar cicatrização do tecido renal, estando o dano renal associado a infecções urinárias durante o tempo de infância e da pré-adolescência. Em crianças que apresentem infecções urinárias sintomáticas, cerca de 30 a 50% dos casos apresentam refluxo vesicouretral, estando mais propensas a desenvolver pielonefrites. O risco duma recorrência varia entre a 12 a 30% durante os 6-12 meses, após a primeira infecção urinária, cujo valor aumenta na presença de fatores de risco. Na infância, as raparigas apresentam maior disposição de desenvolver uma infecção urinária e os rapazes que apresentem anormalidades urológicas, têm também um risco acrescido. O risco de desenvolvimento duma infecção urinária é cerca de 4,5% nas raparigas e inferior a 1%, nos rapazes. Sabe-se também que rapazes circuncidados têm menor possibilidade de desenvolver infecções urinárias. Existem estudos que referem a falta de circuncisão, como um fator de risco para desenvolver infecções urinárias (2,7,37,42–53).

Nos primeiros 8 anos de vida, cerca de 7-8% das raparigas e 2% dos rapazes podem sofrer de infecções urinárias. Ao entrarem na adolescência, a bacteriúria assintomática é comum entre as raparigas, começando com 1,2%, aumentando gradualmente até aos 5%, na faixa etária dos 18 anos. Em rapazes, a bacteriúria não é comum, sendo inferior a 1%. O tratamento de bacteriúria assintomática não é recomendado (7,42–45,47,50,51).

Nos idosos, a bacteriúria assintomática é muito mais prevalente, tanto nas mulheres como nos homens, respetivamente, devido à menopausa e às obstruções da próstata. Apesar de haver uma maior prevalência, o tratamento de bacteriúria assintomática nos idosos não é aconselhado, visto que não é comum progredir para uma infeção sintomática (2,54–61).

Num estudo efetuado, em 2013, em Portugal, foram analisadas cerca de 6008 uroculturas positivas ( $>10^5$  UFC), sendo 4911 destas relativas ao sexo feminino, representando 80% da amostra, enquanto nos homens foram analisadas 1092 uroculturas positivas. A distribuição, por faixa etária, demonstra que existe em maior número, uroculturas positivas no grupo etário com mais de 75 anos, representado 34,9% da amostra (Gráfico 1.1.) (62).

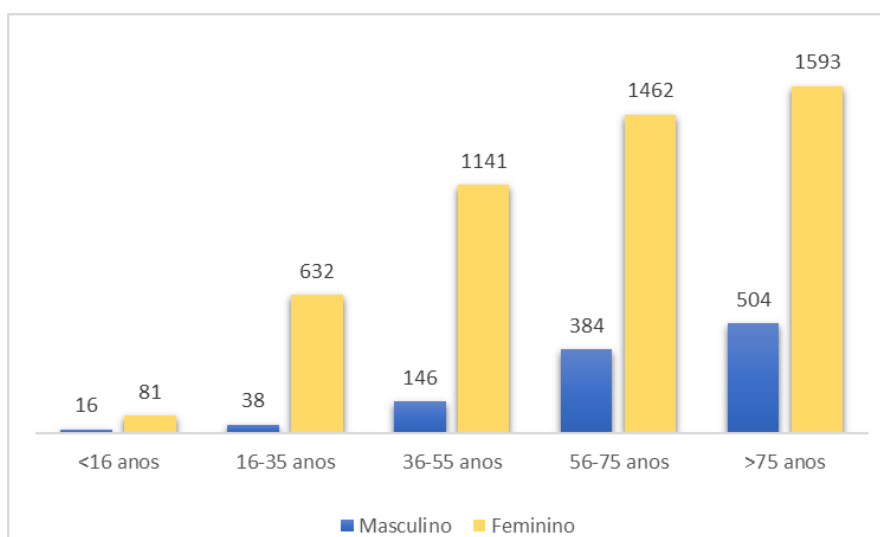


Gráfico 1.1. – A distribuição das uroculturas por faixa etária e género. Adaptado de (62).

Dos microrganismos isolados, foram identificados os descritos na Tabela 1.1 (62)

Segundo a sua análise, pode verificar-se que a *E.coli* surge como a espécie bacteriana mais frequente. Seguem-se a *Klebsiella pneumoniae* e o *Proteus mirabilis*, representando estes três microrganismos 84,9% da amostra estudada. Ainda foram observados outros agentes patogénicos com menor frequência, a *Providencia stuartii*, a *Morganella* e o *Acinetobacter baumannii*, que normalmente são responsáveis por infeções complicadas (62).

Tabela 1.1. – O número de microrganismos isolados e a sua percentagem na amostra. Adaptado de (62).

Organismo	n	%
<i>Escherichia coli</i>	3962	65,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	719	12
<i>Proteus mirabilis</i>	423	7,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	288	4,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	163	2,7
<i>Morganella</i>	106	1,8
<i>Citrobacter</i>	96	1,6
<i>Enterobacter</i>	86	1,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	74	1,2
<i>Providencia stuartii</i>	45	0,7
<i>Serratia marcescens</i>	24	0,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22	0,4
Total	6008	100%

### 1.3. Fisiopatologia

O sistema urinário é constituído pelos órgãos envolvidos na excreção de substâncias tóxicas e prejudiciais ao organismo. Os agentes patogénicos conseguem invadir o trato urinário através da via ascendente ou da via hematogénica. A via ascendente é a que acontece na maioria dos casos, sendo incomum a via hematogénica (2,63–66).

Na via ascendente, ocorre a colonização do períneo em direção a uretra por agentes patogénicos que residem na microbiota intestinal, invadindo a mucosa até à bexiga, podendo chegar aos rins. Em circunstâncias normais, as bactérias presentes na bexiga são rapidamente eliminadas com o esvaziamento da bexiga, quando a urina está diluída e devido às propriedades antimicrobianas da urina, resultante da elevada concentração de ureia e da elevada osmolaridade. Nos homens, as secreções prostáticas possuem também propriedades antibacterianas que contribuem para a eliminação de bactérias (2,63–65,67,68).

Existem vários fatores que influenciam o desenvolvimento duma infeção urinária, como as defesas do hospedeiro, a virulência do agente patogénico e as interações entre estes e outras condições que possam predispor o utente a infeções.

Entre as várias barreiras de defesa do hospedeiro, está a micção, um dos principais mecanismos de defesa contra a multiplicação de microrganismos na bexiga, através da respectiva excreção. Por outro lado, a urina em si inibe o crescimento bacteriano, devido às suas características como a osmolaridade, a concentração de ureia e o pH (2,63,67–70).

Na urina existe também a proteína, denominada Tamm-Horsfall. Trata-se de uma glicoproteína, produzida na ansa de Henle ascendente, que apresenta um elevado teor de resíduos de manose. Isto faz com que a *E.coli*, que adere e forma agregados, sejam posteriormente excretados na urina (2,68–72).

Enquanto nos homens existem secreções prostáticas que inibem o crescimento bacteriano, nas mulheres, devido à microbiota vaginal, existe a produção de imunoglobulinas do tipo A, que se liga às *fimbriae* tipo 1, impedindo a aderência das bactérias ao epitélio. Além disso, os estrogénios promovem a acumulação de glicogénio, favorecendo o crescimento dos *Lactobacillus*, bactérias que fazem parte da microbiota vaginal, impedido que o pH vaginal seja adequado a agentes patogénicos (64–70,73).

As pessoas que tenham anomalias estruturais ou funcionais no sistema urinário, apresentam predisposição para desenvolver infeções urinárias, devido ao comprometimento das respectivas defesas. Além deste tipo de anomalias, os fatores de risco como o sexo, idade, certos hábitos de higiene, entres outros, predis põem para o desenvolvimento de infeções urinárias (63–72,74).

Uma infeção urinária começa quando existe contaminação na zona do períneo por agentes etiológicos que residem na microbiota intestinal que, conseqüentemente, colonizam a uretra e migram até à bexiga. As bactérias possuem filamentos como fatores de aderência que auxiliam na sua aderência e na posterior progressão da infeção. Esses filamentos são denominados *fimbriae* ou *pili* e aderem a recetores presentes nas uroplaquinas, proteínas que fazem parte da composição das “células guarda-chuva” (do inglês *umbrella cells*), as células mais superficiais do epitélio do trato urinário, que tem a capacidade de sofrer uma distensão para acomodar a bexiga durante a fase de enchimento. Além disso, as bactérias são capazes de produzir toxinas, causando inflamação no epitélio da bexiga. Existe também a produção de substâncias, denominadas sideróforos, com a função de captar ferro, sendo um nutriente necessário para o desenvolvimento e crescimento das bactérias. As bactérias que possuem cápsula, têm uma camada de proteção contra a fagocitose, que lhes permite proteger do sistema imune do hospedeiro.

As bactérias ainda são capazes de aderir a uma superfície do trato urinário e formar biofilmes. Os biofilmes, consistem em agregados de bactérias e nutrientes e funcionam com uma barreira de proteção contra o sistema hospedeiro. Se os biofilmes não forem rapidamente eliminados, seja através das defesas do hospedeiro ou de antibioterapia, podem ficar quiescentes e no futuro causar infecções. Esta combinação de fatores do hospedeiro e do agente patogénico e as interações que ocorrem entre si determinam a extensão da infeção (2,5,11,64–66,70,73–78).

## 2. Tipos de infecções

As infecções urinárias podem ser classificadas de acordo com diferentes critérios, sendo que a classificação mais comum é entre a infecção simples e a complicada, diferenciando-se pelas características do indivíduo. Outro tipo de classificação é feito com base na localização da infecção: infecção inferior ou superior, que corresponde à cistite e à pielonefrite, respetivamente (1,2,6).

### 2.1. Infecções Simples

As infecções simples, ou não complicadas, são as que afetam indivíduos saudáveis que não sofrem de nenhuma comorbidade ou condição, estrutural ou neurológica, que afetem o sistema urinário. Enquadram-se nesta categoria a cistite, a pielonefrite e recorrências presente em utentes sem características fisiológicas/anatómicas que possam desenvolver cenários com graves complicações. Apesar de serem infecções não complicadas, de baixo risco e de serem tratadas rapidamente, são patologias que causam um grande desconforto, resultando num decréscimo da qualidade de vida do indivíduo (1,2,6,11,79).

### 2.2. Infecções Complicadas

As infecções complicadas são infecções que ocorrem pelo mesmo processo que as simples, mas são categorizadas de outra forma, devido à presença de fatores que podem originar complicações graves, como sépsis, colocando o utente em risco de vida. Estes fatores passam pela presença de várias comorbidades (diabetes, insuficiência renal, e outros), anormalidades que comprometam o funcionamento normal do trato urinário, seja a nível estrutural (refluxo vesico-uretral, obstruções e outros) ou a nível neurológico, como a situação de bexiga neurogénica. O género influencia também o tipo de infecção (6,80–82).

#### 2.2.1. Fatores Interferentes

As infecções urinárias categorizadas como complicadas resultam de vários fatores interferentes - algalias, obstruções no trato urinário, género masculino, idade, diabetes, insuficiência renal, imunossupressão, urolítiase, procedimentos urológicos, anormalidades funcionais e anatómicas, gravidez e disfunção no esvaziamento da bexiga.

#### 2.2.1.1. Algalias

Ocorrem em indivíduos cujo trato urinário foi cateterizado, onde o sistema urinário intubado está suscetível a um maior risco de infecção. Este tipo de infecções são as mais comuns em termos de infecções nosocomiais, ou seja, adquiridas em meio hospitalar. Estima-se que cerca de 80% das infecções urinárias complicadas estão associadas a algaliação. (2,6,8,81,83–89).

Um grande fator de risco, neste tipo de infecções, é a duração da cateterização, fazendo com o risco de desenvolvimento de infecção urinária aumente, variando entre 3% a 7% diariamente. O risco aumenta até 5 vezes mais nos doentes internados nas unidades de cuidados intensivos. (2,6,8,81,84–89).

Os cateteres urinários são essenciais para o esvaziamento da bexiga em alguns doentes. Estes materiais são suscetíveis à aderência de microrganismos, permitindo a ascensão de bactérias muito mais rapidamente. Para além disso, os cateteres suprimem o mecanismo de defesa de micção, por diminuírem a “agitação” associada, não havendo eliminação dos microrganismos. Por outro lado, a inserção do cateter pode causar irritação e/ou lesões do epitélio do trato urinário, havendo uma maior acumulação de fibrinogénio e conseqüentemente uma maior probabilidade de aderência e desenvolvimento de agentes patogénicos, sobretudo os que expressam adesinas que se ligam ao fibrinogénio, como a bactéria Gram-positiva *Staphylococcus aureus* (2,6,8,81,84–90).

#### 2.2.1.2. Obstruções no Trato Urinário

A obstrução em qualquer estrutura do trato urinário, faz com que haja uma maior suscetibilidade e predisposição de desenvolver uma infecção urinária. Essa obstrução, faz com que haja uma ausência de fluxo urinário, o contribui para que a bacteriúria permaneça por um período maior, fazendo com que haja maior oportunidade de colonização e haver infecção. A obstrução, podendo, por sua vez, causar disfunção renal, um fator de risco para o desenvolvimento de infecções urinárias superiores ou originar quadros clínicos mais graves. (1,2,6,8,68,81).

#### 2.2.1.3. Género Masculino

Embora os homens apresentarem uma barreira mecânica de defesa mais vantajosa que as mulheres, as infeções urinárias nos homens são definidas como complicadas. É comum que a causa da infeção seja a presença duma patologia relacionada com a próstata, como a hiperplasia benigna da próstata ou a prostatite (inflamação da próstata) ou cancro da próstata. Os sintomas como a incontinência e retenção urinária podem surgir durante a evolução destas patologias, fazendo com que exista maior risco de acumulação e de proliferação de bactérias. Estas situações predispõem o homem, para o desenvolvimento das infeções urinárias (1,2,6,81,91,92).

#### 2.2.1.4. Idade

A idade é um fator importante. Nas crianças, as infeções urinárias são acompanhadas de anormalidades do trato urinário, como, por exemplo, o refluxo vesicoureteral ou obstrução, sendo condições comuns que aumentam a probabilidade de desenvolvimento de infeções urinárias e de complicações graves. Nos adultos, a incidência de infeções urinárias é maioritariamente devido a outros fatores tais como higiénicos e comportamentais (1,2,6,88).

#### 2.2.1.5. Diabetes

Os utentes que sofrem de diabetes *mellitus* tipo 2, sobretudo os com patologia descontrolada, parecem ter maior risco de desenvolvimento de infeções urinárias assim como de evolução para complicações graves (2,6,8,81,93–96).

Tem sido relatado que a prevalência de bacteriúria assintomática é maior em pessoas que sofram de diabetes. O elevado nível de concentração de glucose no parênquima renal faz com que exista um ambiente favorável ao crescimento bacteriano. Tem-se verificado que, em pessoas com infeções urinárias que sofram de diabetes e bacteriúria assintomática, existe uma diminuição no número citocinas e interleucinas 6 e 8. Uma diminuição destas interleucinas tem repercussões na resposta imune, nomeadamente na diferenciação dos linfócitos B ou na libertação de granulócitos, permitindo que os agentes etiológicos aderiram com maior facilidade às células epiteliais. (1,2,6,8,81,93–100).

Por isso, os diabéticos, com glicemia descontrolada, encontram-se em maior risco de desenvolver uma infeção urinária, sendo que os elevados níveis de glucose durante

longos períodos de tempo podem causar complicações graves, como a neuropatia diabética, que pode originar a bexiga neurogênica. Isto faz com que haja uma micção disfuncional e retenção urinária, comprometendo as defesas do hospedeiro, isto é, a capacidade de eliminação de bactérias através da excreção da urina. Isto favorece a permanência das bactérias, no trato urinário, por um período maior, o que favorece o crescimento bacteriano (2,6,8,81,93,95,96,100).

#### 2.2.1.6. Insuficiência Renal

Os utentes com insuficiência renal estão mais vulneráveis para desenvolver quadros clínicos graves. Além disso, excretam baixos volumes de urina, o que permite que as bactérias presentes tenham maior oportunidade de colonizar. Além disso impede que os antibióticos atinjam concentrações terapêuticas na urina para erradicar as bactérias (1,2,6,8,81).

#### 2.2.1.7. Imunossupressão

Os utentes que tenham o sistema imunitário comprometido, seja devido a medicamentos ou a patologias como a diabetes ou o vírus de imunodeficiência humana, apresentam maior probabilidade de desenvolver infeções urinárias, devido a uma baixa resposta imune (1,2,6,8,81).

#### 2.2.1.8. Urolítiase

A presença de cálculos renais associada a uma infeção urinária é um quadro clínico classificado como uma emergência, devido ao risco de sépsis. (1,2,6,8,81).

#### 2.2.1.9. Procedimentos Urológicos

A instrumentação urológica, ou seja, cirurgias com intervenção no sistema do trato urinário, são um fator de risco para o desenvolvimento de infeções urinárias, porque existe uma maior suscetibilidade após este tipo de procedimentos. Isto acontece devido ao *stress* físico e a uma maior fragilidade provocada pela cirurgia. Existe um risco acrescido, de cerca de 2 a 12%, de ocorrer uma infeção, como a infeção urinária. O risco pode aumentar tendo em conta outros fatores, como a idade, o tipo de nutrição, o tipo de intervenção cirúrgica, o uso de anestesia e a presença de bacteriúria assintomática (1,2,6,8,81,101–104)

#### 2.2.1.10. Anormalidades Anatômicas

Existem algumas anormalidades, como o refluxo vesicorretal, válvulas uretrais, doença renal policística ou prolapso pélvico, que estão associadas a uma maior incidência de infecções urinárias. O refluxo vesicoureteral é um fluxo retrógrado da urina que reside na bexiga e passa para o ureter. Esta anomalia pode ser primária ou secundária. A primária resulta duma malformação congênita da junção vesicoureterica enquanto a secundária é resultado de alguma patologia que comprometa o funcionamento correto da junção vesicoureterica, como é o caso da obstrução. O prolapso pélvico é o enfraquecimento dos ligamentos, tecido conjuntivo e músculos das pélvis, fazendo com que a bexiga, uretra, intestino delgado, reto ou útero se projetem para o interior da vagina. Existem vários tipos, dependendo do órgão(s) envolvidos e do grau de prolapso, podendo ser necessário cirurgia. Esta patologia faz com que existam alterações no esvaziamento da bexiga, nomeadamente, incontinência urinária ou retenção de urina, que aumentam o risco de desenvolvimento de infecções urinárias (1,2,6,8,81,105–107).

#### 2.2.1.11. Gravidez

Além de todos os fatores de risco que predis põe as mulheres para o desenvolvimento de infecções urinárias, a gravidez representa um dos maiores fatores de risco, devido às alterações hormonais e físicas que ocorrem durante o período de gestação. (2,108–112).

As alterações anatômicas decorrentes da gravidez, representam um risco acrescido de bacteriúria, podendo esta ser assintomática ou de desenvolver uma infecção, devido a uma ligeira obstrução que impede o esvaziamento total da bexiga, deixando urina residual, fazendo com que haja maior tempo de oportunidade de colonização bacteriana (2,81,108,111–114).

Registam-se mudanças no trato urinário, nomeadamente a dilatação do ureter e dos cálices renais, como consequência do relaxamento do músculo liso. Isto deve-se aos níveis elevados de progesterona e da compressão ureteral do útero gravídico. A capacidade de acomodação de urina diminui, o que resulta numa maior frequência em urinar e também da possibilidade de sofrer de refluxo vesico-uretral. (2,81,108–112).

Além disto, as mudanças pelas quais a mulher passa, faz com que o seu sistema imunitário funcione de forma diferente comparativamente com uma mulher não grávida.

A bacteriúria assintomática na gravidez é o fator que mais predispõe a mulher grávida para o desenvolvimento de infecções urinárias, devido aos fatores anteriormente mencionados e se esta infecção não for tratada, existe uma grande possibilidade de uma mulher poder desenvolver uma pielonefrite, surgindo complicações graves tanto para a mulher como para o feto. Assim, é recomendado o tratamento da bacteriúria assintomática, e também a realização regular de uroculturas durante a gestação. Este conjunto de fatores, aumenta a predisposição da mulher grávida de desenvolver infecções urinárias complicadas (2,81,111–115).

#### 2.2.1.12. Disfunção no Esvaziamento da Bexiga

Os utentes que tenham um esvaziamento incompleto com consequente presença de urina residual, têm uma maior probabilidade de crescimento bacteriano. O ato de micção leva a que os microrganismos e outras toxinas sejam eliminadas através da urina, sendo necessário que a bexiga e o esfíncter urinário estejam funcionais e que exista uma comunicação adequada entre o sistema nervoso periférico e o central. Uma disrupção nesta comunicação, seja por danos ou patologias, pode causar bexiga neurogénica, que a longo termo, pode desenvolver complicações graves como pielonefrites, insuficiência renal ou morte devido por sépsis com origem urinária. (2,6,8,81,106,116).

Entre as patologias que podem causar bexiga neurogénica está a diabetes *mellitus*, a esclerose múltipla e a doença de Parkinson. A presença de lesão na medula espinhal pode aumentar a suscetibilidade do desenvolvimento de infecções urinárias, em cerca de 31% no primeiro ano do diagnóstico, podendo ser necessária a hospitalização. O mau funcionamento do sistema urinário faz com que haja um aumento da pressão intravesical, ocorrendo isquemia a nível da bexiga e causando, consequentemente, o mau esvaziamento da bexiga, incontinência urinária ou falsa sensação de urinar. Isto promove um fornecimento inadequado de oxigénio e do fluxo sanguíneo, fragilizando a resposta imune aos agentes patogénicos (2,8,81,106,116).

### 2.3. Infecções Recorrentes e Recedivantes

As recorrências são bastante comuns, e os dados indicam que até 30% das mulheres irão sofrer duma infecção recorrente, após já terem contraído uma infecção urinária. As recorrências podem ser classificadas em dois tipos, recorrente ou recedivante.

Uma infecção recedivante, ou uma recaída, é uma infecção que ocorre pela mesma bactéria e acontece duas semanas antes do término do tratamento com o antibiótico, onde os sintomas clínicos persistem ou agravam, o que sugere a presença de um microrganismo resistente ao tratamento e é necessária uma reavaliação. Uma infecção recorrente são as ocorrem com uma frequência de três infecções durante um ano ou de duas infecções num espaço de seis meses, pelo que, devem ser encaradas como infecções novas e não recaídas. Tanto as infecções urinárias recorrentes como as recedivantes, têm um impacto negativo no bem-estar e qualidade de vida das pessoas. (1,2,6,8,117).

### 3. Fatores de Risco Associados às Infecções Urinárias

Existem vários fatores de risco que podem deixar uma pessoa mais vulnerável ao desenvolver uma infecção urinária. Alguns fatores são inerentes, como por exemplo, o género e idade, enquanto outros fatores são extrínsecos, que podem acrescer o risco duma infecção urinária ou uma recorrência. Entre os diversos fatores de risco associados a infecções urinárias estão o género e a idade, a micção, a atividade sexual, a genética, a história familiar, infecções anteriores e os hábitos e comportamentos (1,2,6,38,106,118).

#### 3.1. Género e Idade

As mulheres têm maior suscetibilidade de desenvolver infecções urinárias, sendo uma das razões ser anatómica, o facto da distância entre o ânus e a uretra ser mais pequena do que nos homens, tornando mais curto o caminho que a bactéria tem de percorrer. (2,6,8,10,106,119–121).

Apesar desse fator, as mulheres possuem um conjunto de bactérias, que fazem parte da microbiota vaginal. Estas bactérias, sendo maioritariamente do género *Lactobacillus*, competem com os agentes patogénicos por nutrientes e são capazes de produzir substâncias com propriedades bactericidas, por exemplo, peróxido de hidrogénio que impedem o crescimento das bactérias patogénicas. (1,2,6,106,119–121).

O estrogénio, produzido pela mulher, atua nas células que revestem o epitélio da vagina originando glicogénio, um nutriente base para as bactérias comensais produzirem ácido láctico, o que mantém o pH ácido inadequado ao crescimento bacteriano. (1,2,6,106,119–121).

A microbiota vaginal funciona normalmente quando não acontece disbiose que pode ser causada pelo sistema imunitário estar debilitado, pelo uso de medicamentos como os antibióticos (estes podem ser nocivos tanto para as bactérias patogénicas como para as bactérias comensais), ou quando a mulher entra na menopausa, havendo uma diminuição de estrogénio, causando uma perturbação na microbiota vaginal (1,2,6,106,119–121).

## 3.2. Hábitos e Comportamentos

### 3.2.1. Micção

Quando considerados os fatores fisiológicos, anatómicos e logísticos, entre homens e mulheres, verifica-se que a mulher adia a sua ida à casa de banho para urinar até chegar a casa por uma questão de conforto, tendo, por isso, tendência a reter a urina durante muito mais tempo. Ao longo da vida, homens ou mulheres, adquirem uma perceção negativa do uso de casas de banho públicas (devido à aparência, condições sanitárias, espaço) (122,123).

Os fatores logísticos como a retirada de roupa, para o homem não se impõem porque pode esvaziar a bexiga em posição ortostática, enquanto as mulheres precisam de mais tempo e espaço, e tendem evitar sentar-se, preferindo agachar-se, sendo que esta postura, em vez de ser um relaxamento, resulta numa contração constante do esfíncter urinário e músculos pélvicos, cujo hábito pode levar ao aparecimento de problemas como disfunção da bexiga (urina residual, tempo de atraso) e infeções urinárias recorrentes. Apesar da urina ser normalmente estéril, podem existir bactérias que não são eliminadas por menos frequência da micção, aumentando a oportunidade das bactérias se fixarem às paredes da bexiga e possibilitarem o desenvolvimento duma infeção urinária (122,123).

### 3.2.2. Atividade Sexual

A atividade sexual está associada ao aparecimento de infeções urinárias. As relações sexuais facilitam a entrada de outros agentes patogénicos através do contacto íntimo. Dá-se a passagem de bactérias para a uretra, facilitando assim a colonização e desenvolvimento duma infeção urinária.

Além da atividade sexual, a utilização de métodos contraceptivos como preservativos, diafragmas e espermicidas aparentam ter um papel na incidência de infeções urinárias. Está documentado que constituintes do espermicida, como o nonoxinol-9, alteram a microbiota vaginal, promovendo a colonização e aderência dos agentes etiológicos. A utilização de preservativos ou diafragmas, especialmente sem lubrificante, pode aumentar o trauma durante as relações sexuais na zona urogenital, além das eventuais alergias aos dispositivos, provocando conseqüentemente, oportunidade de desenvolverem infeções urinárias (2,6,38,124–129).

### 3.2.3. Outros Hábitos e Comportamentos

Além da atividade sexual, existem outros hábitos e comportamentos considerados como fatores de risco, em que se o utente estiver bem informado, consegue modificá-los, evitando assim uma predisposição para infeções urinárias (1,2,10,39,106,118,130–133).

- Não lavar as mãos antes e depois de ir a casa de banho;
- Não urinar com frequência;
- Fazer banhos de imersão;
- Limpar a zona vaginal de forma incorreta (de trás para a frente);
- Usar produtos inadequados que podem causar irritação na zona genital;
- Beber pouca água.

Entender os fatores de risco que predispõe o desenvolvimento de infeções urinárias é uma mais-valia na prevenção destas infeções. Apesar de não conseguirmos controlar os fatores de risco não modificáveis, conseguimos controlar os modificáveis, sendo os hábitos e comportamentos no dia a dia (106).

### 3.3. Genética

Existem estudos que sugerem uma predisposição genética para o desenvolvimento de infeções urinárias, em que as mulheres que são mais suscetíveis a infeções urinárias, têm familiares que sofrem de cistites recorrentes e pielonefrites. Além disso, também pode acontecer:

- Os polimorfismos que ocorrem nos genes que codificam para a resposta inflamatória, uma forma de se defender contra agentes patogénicos, pode ser a diferença entre uma pessoa poder ou não desenvolver uma infeção urinária. As pessoas, cujos polimorfismos nos genes dos recetores CXCR1 e CXCR2 expressados nos neutrófilos, apresentam uma menor expressão destes recetores, fazendo com que não haja captação da sinalização das interleucina-8, uma citocina libertada por macrófagos, tornando a resposta imunitária ineficaz contra os agentes etiológicos (2,38,134).
- A eHsp 72, do inglês *heat shock protein 72*, tem como função ligar-se aos monócitos e estimular a produção de citocinas. Uma alteração na concentração da eHsp72 pode causar uma diminuição da resposta imunitária. A alteração do alelo 1267 A>G ocorre com frequência em pacientes que sofrem de infeções urinárias recorrentes (134–136).

- Os *toll-like receptor*, são expressos nas membranas das células do sistema imunitário inato, leucócitos, macrófagos, células *natural killer*, e do sistema adaptativo, células T e B e têm como função reconhecer moléculas que são comuns em vários agentes patogénicos, chamados padrões moleculares associados a patógenos. Existem polimorfismos, como por exemplo no alelo 1174 C>T, que fazem com que o sistema imunitário não funcione de maneira adequada, não reconhecendo os agentes etiológicos, o que implica que haja uma maior suscetibilidade a infeções (134,137,138).
- Alguns estudos sugerem que polimorfismos no fator de crescimento endotelial e no fator transformante de crescimento  $\beta 1$ , podem tornar a pessoa mais suscetível a infeções, nomeadamente às infeções urinárias (134,139).
  - O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF, do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*) é um mitógeno potente, responsável pela angiogénese. Trata-se de um processo em que ocorre formação de novos vasos sanguíneos e a sua proliferação e manutenção, nomeadamente das células endoteliais vasculares, ou seja, o revestimento interior dos vasos sanguíneos, tendo assim um papel importante na permeabilidade microvascular. Este fator, no rim, é expresso nos podócitos glomerulares, nas células da cápsula de Bowman, nas células epiteliais túbulos distais, parte do nefrónio (pequeno papel na reabsorção/excreção de potássio, sódio, cálcio e pH) e nos ductos coletores (função na regulação do pH da urina, reabsorção/excreção de água e iões), local de passagem da urina para os cálices renais ou diretamente para a pélvis renal e depois para o ureter que transporta a urina para a bexiga. A expressão do VEGF pode aumentar em várias situações, como por exemplo na nefropatia diabética, podendo causar cicatrização renal (134,139,140);
  - O fator transformante de crescimento  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ , do inglês *Transforming Growth Factor  $\beta 1$* ) é uma citocina envolvida em várias funções como a regulação da proliferação e diferenciação celular do sistema imune. Os polimorfismos que afetam a TGF- $\beta 1$  podem fazer com que o sistema imune não funcione de maneira eficaz (134,139,141).

#### 4. Diagnóstico

O diagnóstico duma infeção urinária   realizado tendo em considera o a anamnese do utente e as respetivas manifesta es clínicas (Quadro 4.1.).

  importante estabelecer a presença de fatores de risco que possam fazer com que a infe o urinária seja considerada complicada, diferenciar entre inferior e superior e excluir a possibilidade de outras patologias. Deve-se encaminhar para um especialista, caso se trate duma cistite recorrente ou recedivante, infe es urinárias complicadas e se a sintomatologia persistir, apesar do tratamento farmacológico instituido (2,6,8,142).

Quadro 4.1. – Questões a colocar numa suspeita de infe o urinária. Adaptado de (8).

<b>Hábitos gerais</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Qual a quantidade de líquidos que habitualmente bebe por dia?</li><li>• Com que periodicidade urina?</li><li>• Após mic�o limpa-se com papel? Em que dire�o o faz?<ul style="list-style-type: none"><li>o De frente para tr�s?</li><li>o De tr�s para a frente?</li></ul></li><li>• Urina após as rela�es sexuais?</li></ul>
<b>Foco Vaginal</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• As infe�es surgem apenas após as rela�es sexuais?</li><li>• Nas rela�es sexuais, sente dor durante a penetra�o? Nota secreta vaginal?</li><li>• Se usa contraceptivos, quais s�o?</li></ul>
<b>Suspeita de refluxo ou altera�es anat�micas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Teve infe�es urinárias na inf�ncia?</li><li>• Durante o final da mic�o, sente dor no flanco ou na zona lombar?</li></ul>
<b>Suspeita de problemas de esvaziamento ou de bexiga neurog�nica</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tem de fazer força ou apertar o abd�men para começar a urinar?</li><li>• Tem dificuldades para começar a urinar?</li><li>• Nota um jato fino? Uma diminui�o da potência do mesmo?</li><li>• Quando termina de urinar, tem a sensa�o de que não esvaziou completamente a bexiga? Parece que ainda ret�m urina?</li></ul>

A urina pode apresentar-se turva ou com odor forte. A turva o macroscópica na urina não   um indicador da presença de uma infe o urinária porque uma urina límpida pode estar associada a uma infe o enquanto uma urina turva pode estar estéril (8,10,142–148).

Numa suspeita de cistite, os sintomas típicos são disúria, polaquiúria, hematúria e dor referida na região suprapúbica e/ou na zona do abdómen.

É importante fazer o diagnóstico diferencial, excluindo a possibilidade de se tratar duma uretrite ou vaginite. Caso haja queixa de prurido ou corrimento vaginal alterado, sintomas atípicos das infeções urinárias, é necessário fazer um exame pélvico e pode requisitar uma abordagem farmacológica diferente do que para uma infeção urinária. Se a mulher não apresenta sintomas como prurido e/ou corrimento vaginal alterado, existe uma probabilidade de cerca de 90% de ser uma cistite. urinária (2,6,8,10,142–144,146–148).

Normalmente, numa suspeita duma cistite, o diagnóstico é feito com base nos sintomas, não sendo necessário recorrer a exames laboratoriais, como as uroculutas e testes de sensibilidade do agente antimicrobiano. Apesar de normalmente não serem feitos exames laboratoriais numa cistite, pode ser feito o teste da fita reativa para identificar a presença de piúria e/ou nitritos. Os testes de fita reativa são métodos complementares no diagnóstico das infeções urinárias, muito adequados e menos dispendiosos do que uma análise microscópica à urina. As culturas de urina são indicadas em mulheres grávidas, na idade pediátrica, nos homens, na presença duma pielonefrite, infeção urinária complicada ou recidivante (2,6,8,10,120,145–149).

A piúria é definida como a presença de 10 ou mais leucócitos por milímetro cúbico na urina, que normalmente se relaciona com concentrações bacterianas superiores a  $10^5$  Unidades Formadoras de Colónias (UFC)/ml. Pode ser realizado um teste de fita reativa à leucócito esterase, uma enzima presente nos leucócitos, estabelecendo piúria. Um teste positivo indica inflamação no trato urinário, mas não indica etiologia, sendo que a piúria pode estar presente em várias situações como por exemplo, doenças sexualmente transmissíveis ou bacteriúria assintomática. Um teste positivo, isoladamente, não estabelece o diagnóstico ou justifica o início do tratamento (2,120,144,148,150–152).

Na urina existem nitratos que, na presença de bactérias gram-negativas, como a *E.coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, são transformados em nitritos. A fita reativa consegue detetar nitritos na presença de bactérias com uma contagem de  $>10^5$  UFC/ml. Nem todas as bactérias são capazes de fazer esta conversão e por isso, um teste negativo não significa ausência de infeção (2,120,143,144,149–151,153–155).

É necessário considerar, que em pessoas mais velhas, existe uma maior prevalência de polaquiúria e que bacteriúria assintomática é mais comum, fazendo com que teste da fita reativa não seja o mais indicado, resultando em falsos positivos. O diagnóstico duma infecção urinária deve ser feito com uma cultura de urina e deve ser obtida quando se registam sintomas, como febre ou disúria, no período uma semana (120,148,152,156).

No caso das pielonefrites, além dos sintomas típicos duma cistite, os utentes apresentam sintomas gerais como: náuseas, vômitos, dor lombar e/ou no flanco, calafrios e febre. Apesar de incomum, pode ocorrer a hospitalização devido à gravidade dos sintomas. É recomendado ser feita uma cultura de urina e um teste de sensibilidade ao agente antimicrobiano. Existe algum debate no que se diz respeito a um teste positivo, porque o tradicional é uma contagem de  $10^5$  UFC/ml, mas já foi reportado mulheres com infecções urinárias sintomáticas, cistites ou pielonefrites, com uma contagem inferior à suposta. Se a cultura de urina apresentar uma contagem superior a  $10^2$  UFC/ml, duma espécie bacteriana, deve ser considerada positiva com a presença de sintomas clínicos. A cultura de urina deve ser feita quando é estabelecido o diagnóstico de uma infecção urinária e antes de iniciar o tratamento para não interferir com os resultados laboratoriais. Nas infecções urinárias o tratamento é dado duma maneira empírica, sendo que após a colheita de urina é logo iniciado para haver um alívio sintomático e consoante os resultados laboratoriais é ajustado, caso se justifique alteração do tratamento (2,120,143,144,146,148,151).

Em situações de infecções complicadas, recorre-se à imagiologia, se necessário, preferencialmente a tomografia computadorizada (TAC), com contraste, da zona abdominal/pélvis, possibilitando detetar casos de litíase, abscessos ou de uma pielonefrite enfisematosa (uma pielonefrite complicada por necrose parenquimatosa) e infecção renal. Caso não seja possível fazer um TAC, pode também ser realizada uma ressonância magnética ou uma ecografia (2,120,144,148).

As análises ao sangue são indicadas para utentes com suspeita de sépsis, por via infecção urinária, tal como utentes hospitalizados devido a uma infecção urinária. São realizadas quando os utentes não respondem a tratamentos e para tentar isolar os agentes etiológicos responsáveis (2,6,8,143,144,146–148,153,157).

A Figura 4.1 apresenta, de forma resumida, o diagnóstico de uma infeção urinária e como proceder nas diferentes situações que podem ocorrer.

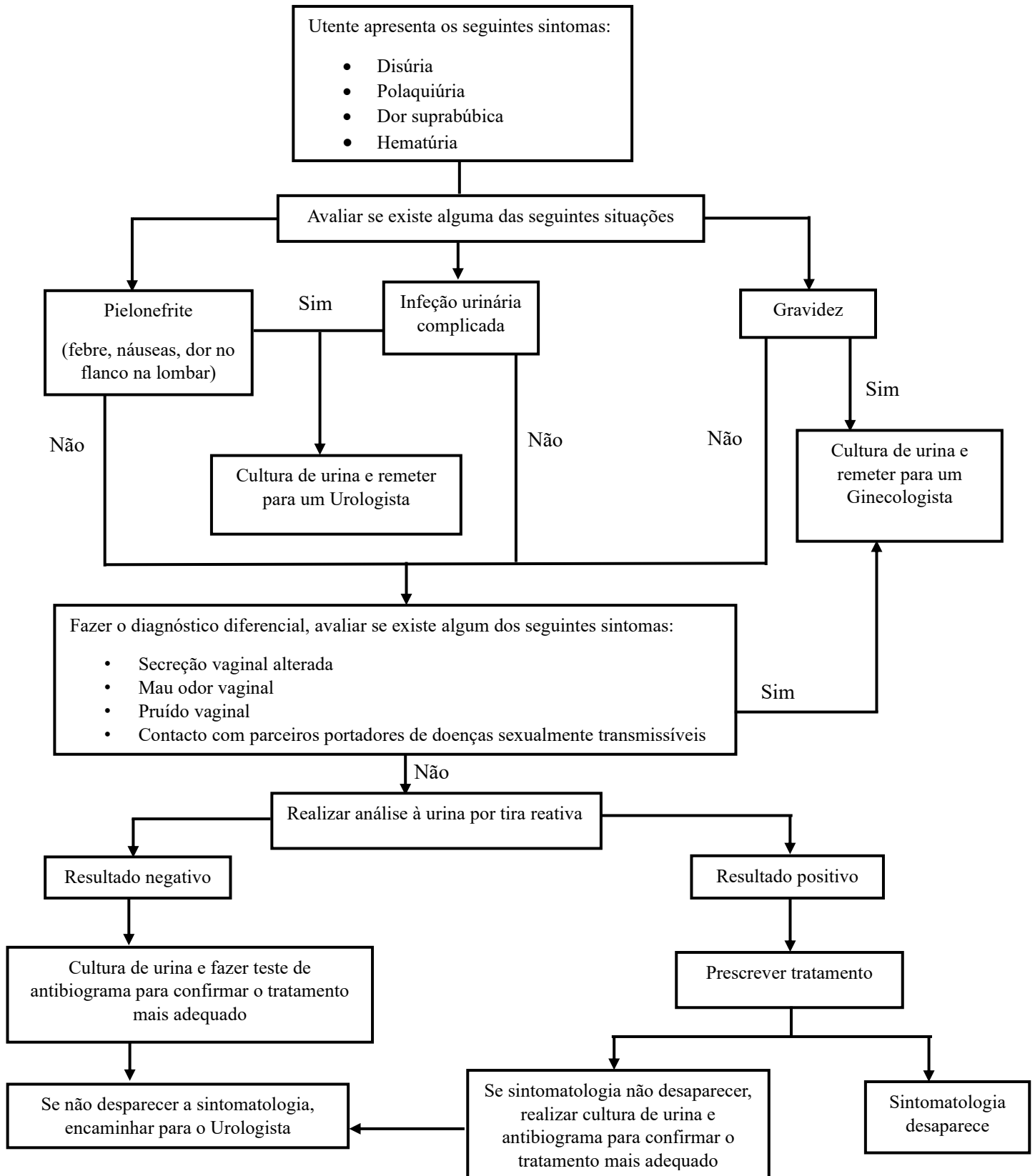


Figura 4.1. – Guia de diagnóstico. Adaptado de (8).

## 5. Significado Clínico da Bacteriúria Assintomática

É comum a existência de bactérias presentes na urina, ou bacteriúria, em pessoas saudáveis, sendo mais comum nas mulheres do que nos homens. No entanto, é necessário, nos homens, considerar se existe alguma causa patológica. Existem fatores que podem contribuir para a prevalência da bacteriúria assintomática, como por exemplo a idade, diabetes, a utilização de um cateter ou gravidez (1,2,6,60,61,158).

Apesar de não haver sinais ou sintomas, a piúria é relativamente comum na bacteriúria assintomática, não sendo um aspeto diferencial para uma infeção urinária assintomática ou sintomática. Em mulheres, é necessário fazer duas culturas de urina, num espaço de 2 semanas, para confirmar a bacteriúria persistente enquanto nos homens é só exigida uma cultura de urina para confirmar o diagnóstico. É considerada bacteriúria assintomática, em utentes que não tenham cateteres, quando há uma contagem de  $10^5$  UFC/ml de urina e inexistência de sintomas típicos duma infeção urinária. Em utentes com cateteres, considera-se a presença de bacteriúria assintomática quando há uma contagem de  $10^2$  UFC/ml (2,6,60,61,143,159,160).

A bacteriúria assintomática não progride para infeções urinárias sintomáticas, ou causa doenças renais, não sendo necessário recorrer a tratamento (2,6,9,159,161).

Relativamente ao benefício do tratamento da bacteriúria assintomática, foi realizado um elevado número de estudos em várias populações e verificou-se que o tratamento inadequado de bacteriúria assintomática pode contribuir para o uso inadequado de terapêutica com antibióticos, o que promove o desenvolvimento de resistências. Das várias populações estudadas, a antibioterapia só deve ser prescrita em mulheres grávidas e utentes que vão ser sujeitos a procedimentos urológicos (Quadro 5.1.) (1,2,6,9,60,61,160,161).

Quadro 5.1. – Quando deve ser ou não recomendado o tratamento da bacteriúria assintomática. Adaptado de (6).

É recomendado	Não é recomendado
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Mulheres grávidas</li> <li>-Utentes que vão ser sujeitos a procedimentos urológicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Mulheres, não grávidas, saudáveis pré ou pós-menopausa</li> <li>-Crianças</li> <li>-Diabéticos</li> <li>-Utentes que receberam um transplante renal (há mais de 1 mês) ou outro órgão</li> <li>-Utentes de faixa etária mais avançada que estejam cognitivamente comprometidos ou em utentes institucionalizados</li> <li>-Utentes com cateteres</li> <li>-Utentes com sistema imune comprometido</li> <li>-Utentes com disfunção em esvaziar a bexiga (por exemplo: bexiga neurogénica, danos na medula espinhal)</li> </ul>

### 5.1. Gravidez

Nas grávidas, é recomendada a triagem e o tratamento da bacteriúria assintomática, cuja incidência é de cerca de 10%. Deve ser realizada uma cultura de urina, de preferência entre as 12 e as 16 semanas de gestação, com o objetivo de detetar bacteriúria assintomática. Em caso de resultado positivo, é necessário fazer tratamento, diminuindo a possibilidade de se desenvolver uma pielonefrite (entre 30 a 40% para 3 a 4% em utentes tratados), sendo uma infeção comum na gravidez e podendo implicar hospitalização. As pielonefrites numa grávida podem ser fatais, tanto para a mulher como para o feto. Podem ocorrer complicações como parto prematuro, bebés com baixo peso, danos nos rins, sépsis ou perda de vida da mãe ou do feto (1,2,6,60,61,113–115,159).

O tratamento para bacteriúria assintomática e cistite consiste, normalmente, no uso fármacos *per os* e no caso da pielonefrite são administrados antibióticos intravenosos (Tabela 5.1.).

Tabela 5.1. – Terapêutica farmacológica recomendada na mulher grávida e respetiva posologia. (1,6,143,147).

Fármaco (via oral)	Dose	Duração
Amoxicilina	500mg	8h/8h, 5-7 dias
	875mg	12h/12h, 5-7 dias
Amoxicilina-Ácido Clavulânico	(500/125) mg	8h/8h, 5-7 dias
	(875/125) mg	12h/12h, 5-7 dias
Cefalexina	500mg	6h/6h, 3-7 dias
Cefpodoxima	100mg	12h/12h, 3-7 dias
Nitrofurantoína*	100mg	12/12h, 5-7 dias
Fosfomicina	3000mg	Toma única
Trimetoprim-Sulfametoxazol*	(160/800) mg	12h/12, 3 dias

\*Evitar durante o primeiro trimestre e perto da altura de parto

Dado o aumento das resistências aos antibióticos, o tratamento deve ser prescrito com base no teste de sensibilidade antimicrobiana e considerando a segurança da mãe e do feto. De modo a evitar malformações congénitas, não são usados fármacos teratogénicos como as fluoroquinolonas, tetraciclina e sulfonamidas. Os beta-lactâmicos são utilizados devido ao seu perfil de segurança, embora possam desencadear o aparecimento de resistências por parte dos agentes patogénicos (1,2,6,60,61,112–114,143).

A fosfomicina apresenta um regime posológico desejado devido à sua toma única e às altas concentrações que atinge na urina e aparenta ser seguro na gravidez (1,2,6,60,61,112–114,143,147,162).

O cotrimoxazol deve ser evitado no primeiro trimestre, porque está associado a malformações congénitas por ser um antagonista do ácido fólico e também após 32 semanas de gestação, porque pode causar complicações hepáticas, a dissociação do transporte de bilirrubina pela albumina causando icterícia neonatal. Além dessas contra-indicações, deve-se ter em atenção as resistências contra o cotrimoxazol (1,2,6,60,61,112–114,143,163–166).

A nitrofurantoína, apesar de ser bastante usada na cistite, deve ser evitada no primeiro trimestre e entre as 38 e 42 semanas de gestação, devido à possibilidade de ocorrerem malformações congénitas e de causar anemia hemolítica no recém-nascido (1,2,6,60,61,112–114,143,167,168).

No tratamento da pielonefrite devem ser administrados antibióticos, via parental, pelo menos durante 48h e até não estar febril. O tratamento inicia-se geralmente de forma empírica e confirmado quando se obtém os resultados do teste de sensibilidade e urocultura. Após o estado febril desaparecer, o tratamento pode ser mudado para via oral com um regime posológico de 7-14 dias. Caso os sintomas não melhorem é necessário continuar a administração intravenosa por mais 48h, fazer análises ao sangue e urina e considerar a possibilidade de haver algum fator de complicação como um abscesso ou uma litíase renal. Para além do uso de antibióticos, deve-se recorrer também fluidos intravenosos como o objetivo de hidratação, sendo que utentes com pielonefrite podem estar desidratados, devido a náuseas e vômitos (1,2,112–114).

Após o tratamento, as grávidas que tenham três ou mais episódios de cistites ou bacteriúria assintomática ou no caso de um episódio de pielonefrite devem fazer tratamento profilático diário. O regime profilático consiste em nitrofuratoína 50 a 100mg ou cefalexina 250 a 500mg, ambos à noite. Mesmo antes da gestação, as mulheres que sofram de infeções urinárias recorrentes, fortemente associadas a relações sexuais como causa, podem iniciar a profilaxia pós-coito de modo a evitar o desenvolvimento de infeções urinárias (1,2,112,113,121,169,170).

### 5..2. Procedimentos urológicos

O tratamento da bacteriúria assintomática é recomendado para utentes que vão ser sujeitos a procedimentos urológicos, em que há incisão na mucosa e para a ressecção transuretral da próstata (remoção do excesso, uma secção da próstata). A antibioterapia profilática reduz o risco de urosépsis de 4,4% para 0,7%. O procedimento consiste na realização de uma cultura de urina, dias antes do procedimento e fazer a terapêutica com o antibiótico adequado, 12h antes do procedimento. De acordo com a Norma 015-2011 [Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade)] é sugerido que o tratamento seja realizado durante um período 24-48h. Depois do procedimento o uso do antibiótico é cessado, apesar de às vezes ser continuado até o cateter ser removido (1,2,60,61,147).

## 6. Tratamento das Infecções Urinárias

O tratamento utilizado nas infecções urinárias são os antimicrobianos, nomeadamente os antibacterianos, conhecidos como os antibióticos, sendo que varia, consoante o tipo de infeção e a sua etiologia. De eleição, os antibacterianos são os que apresentam um regime terapêutico de curta duração e efeitos adversos mínimos, uma vez que promove uma maior adesão à terapêutica.

Além dessas preferências na escolha do tratamento, há que considerar as taxas de resistência dos antibióticos (caraterísticas da região geográfica) e os respetivos efeitos colaterais, por causa da situação presente que é as resistências antimicrobianas que colocam em causa a eficácia do tratamento (1,2,6,8,10,20,143,171).

Os efeitos colaterais dos antibióticos, são os efeitos que estes têm em termos ecológicos. Estes efeitos incluem o aparecimento de organismos resistentes a fármacos específicos e as infeções por organismos multirresistentes. Este fenómeno está especialmente associado ao uso inadequado de cefalosporinas e fluoroquinolonas de largo espectro. Trata-se um problema pois o uso pouco racional destas classes de antibióticos, tem levado ao aumento da incidência de infeções causadas por bactérias resistentes sendo que algumas destas são do género *Acinetobacter* ou a *Klebsiella pneumoniae*. Os efeitos colaterais têm efeitos cumulativos, isto é, a exposição repetida aos agentes antimicrobianos, promove o aparecimento de diversas infeções, incluindo as do trato urinário (2,6,10,143,172–174).

A terapêutica farmacológica tem como principal objetivo a resolução da infeção, mas como também o alívio dos sintomas, que podem ser bastante incomodativos para as pessoas. Com a terapêutica adequada, deverá haver alívio sintomático dentro de 24h, numa cistite, enquanto numa pielonefrite é cerca de 48 e 72h. Nos casos em que os sintomas persistirem ou agravarem o utente tem de ser reavaliado (1,2,6,7,143,148).

### 6.1. Tratamento com Antibacterianos

#### 6.1.1. Cistite Não Complicada

A cistite não complicada é a infeção urinária mais comum de todas, tipicamente causada por *E.coli*, *Proteus mirabillis* e *Klebsiella pneumoniae*, com uma maior prevalência nas mulheres e que raramente progride para uma pielonefrite.

O tratamento duma cistite não complicada é feito duma maneira empírica. Os fármacos recomendados, demonstrados na Tabela 6.1., como tratamento de primeira linha, são a nitrofurantoína, a fosfomicina, o cotrimoxazol e o pivmecilinam, enquanto em segunda linha são os  $\beta$ -lactâmicos e as fluoroquinolonas (1,2,6–8,10,143,147,174).

Tabela 6.1. – Terapêutica farmacológica indicada na cistite não complicada e respetiva posologia. Adaptado de (1).

Fármaco	Posologia
<b>1º Linha</b>	
Nitrofurantoína	100mg, via oral, 2x/dia durante 5-7 dias
Fosfomicina	3000mg, via oral, toma única
Cotrimoxazol	160/800mg, via oral, 2x/dia durante 3 dias
Pivmecilinam	400mg, via oral, 2x/dia durante 3-5 dias
<b>2º Linha</b>	
Amoxicilina/Ácido Clavulânico	500/125mg, via oral, 3x/dia durante 5-7 dias
Ciprofloxacina	250mg, via oral, 2x/dia durante 3 dias
Levofloxacina	250-500mg, via oral, 1x/dia durante 3 dias
Norfloxacina	400mg, via oral, 2x/dia durante 3 dias
Ofloxacina	200mg, via oral, 2x/dia durante 3 dias

Existe a possibilidade de as infeções urinárias não complicadas serem auto-limitadas no tempo, não sendo necessário recorrer aos antimicrobianos. Alguns estudos demonstram que algumas mulheres com sintomas ligeiros de infeção urinária recuperam dentro duma semana sem recorrerem a antibióticos (175–178).

Dado que a bacteriúria assintomática é comum, em alguns casos, pode ocorrer bacteriúria significativa, onde existe uma maior colonização de bactérias (com sintomas urinários), sem que haja propriamente uma infeção urinaria. Isto pode levar ao tratamento com antibiótico desnecessário. É algo que tem sido considerado e estudado no sentido de diminuir o consumo de antibióticos e o risco das resistências, mas ainda é necessária evidencia mais robusta (2,6,57,160,161).

#### 6.1.1.1. Nitrofurantoína

A nitrofurantoína, é um fármaco utilizado para o tratamento das infecções urinárias desde a década dos anos 50 e ainda hoje tem a vantagem de apresentar taxas de resistências baixas, ser bem tolerada e apresentar efeitos ecológicos baixos. As bactérias sensíveis reduzem o fármaco ao seu metabolito intermediário que exerce a sua ação farmacológica, inibindo várias enzimas, impedindo assim a síntese de proteínas. Apesar de os organismos patogênicos urinários mais frequentes serem sensíveis à nitrofurantoína, algumas estirpes de *Proteus* e *Klebsiella* são moderadamente resistentes (1,2,6,10,168,173,179,180).

Dos fármacos de primeira linha, a nitrofurantoína é o que apresenta o regime posológico mais longo e por isso necessita de mais atenção relativamente à sua adesão, de modo que seja eficaz. É recomendada a sua toma com alimentos ou com leite, de forma a aumentar a sua absorção e tolerância. Recomenda-se a monitorização da presença de sintomas gastrointestinais e respiratórios, embora a sua frequência seja desconhecida e serem associados a um quadro posológico mais longos. Outros efeitos adversos são neuropatia periférica, reações pulmonares e afeções hepatobiliares (1,2,6,10,168,179,180).

#### 6.1.1.2. Fosfomicina

A fosfomicina, tal como a nitrofurantoína, apresenta a vantagem de ter taxas de resistências baixas e efeitos colaterais mínimos. Para além disso, é o fármaco com maior conveniência em termos posológicos visto que é de toma única, mas permite obter níveis de antibióticos durante três dias. O seu mecanismo de ação resulta da inibição da enzima UDP-N-acetilglucosamina enolpiruvil transferase, fazendo com que não haja produção de peptidoglicano, inibindo a síntese da parede celular bacteriana (1,2,6,10,168,179,180).

A fosfomicina é um fármaco de toma única, sendo dissolvido num copo de água e ingerida logo após a sua preparação. A toma deve ser feita de estômago vazio (duas a três horas antes ou após uma refeição) para aumentar a sua absorção e de preferência antes de deitar e após o esvaziamento da bexiga. O efeito adverso mais comum é a nível do trato gastrointestinal, nomeadamente a diarreia, sendo possível ainda ter vulvovaginites, tonturas e cefaleias (1,2,6,10,168,179,180).

### 6.1.1.3. Cotrimoxazol

O cotrimoxazol é a associação de trimetoprim e sulfametoxazol que tem como mecanismo de ação interferir na síntese de folato, impedindo a síntese de proteínas, fazendo com as bactérias não consigam multiplicar-se. Os derivados do folato são essenciais para a síntese de purinas e pirimidinas, bases que constituem o ácido desoxirribonucleico (ADN) e ácido ribonucleico (ARN) e outros compostos necessários para o crescimento bacteriano. Os humanos são capazes de obter folato a partir da dieta alimentar, mas alguns microrganismos, como as bactérias, têm de o sintetizar, a partir de ácido *p*-aminobenzoico, pteridina e glutamato (1,2,6,9,10,166,173,174,179,180).

O sulfametoxazol, atua como análogo do ácido *p*-aminobenzoico, competindo como substrato pela enzima bacteriana, di-hidropteroato-sintetase, o que faz com que não haja formação de ácido di-hidrofólico (Figura 6.1.) (180).

O trimetoprim inibe a enzima di-hidrofolato-redutase, inibindo a conversão do ácido di-hidrofólico em ácido tetra-hidrofólico. Tem efeitos mínimos nas células humanas, sendo que a redutase bacteriana apresenta maior afinidade para o trimetoprim do que a enzima dos mamíferos (Figura 6.1.) (180).

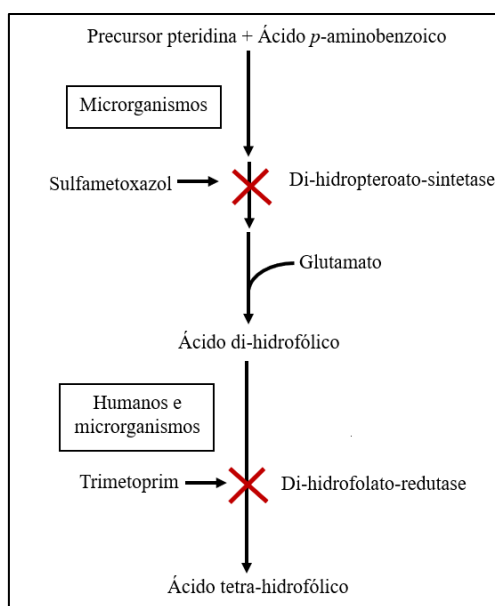


Figura 6.1. – Mecanismo de ação do Trimetoprim e Sulfametoxazol. Adaptado de (180).

Este fármaco, apesar da sua eficácia, apresenta maiores efeitos ecológicos do que a nitrofurantoína e fosfomicina. Devido ao seu extenso uso ao longo dos anos, observou-se um aparecimento, alarmante, de resistências. Por isso, só deve ser considerado como fármaco de primeira linha, de forma empírica, se as taxas de resistência locais forem

inferiores a 20%. Alguns dos efeitos adversos mais comuns são náuseas, perda de apetite, vômitos ou diarreia, candidíase oral/vaginal e reação cutânea (1,2,6,10,166,173,179,180).

#### 6.1.1.4. $\beta$ -lactâmicos

O pivmecilinam é um pró-fármaco do mecillinam e distingue-se dos outros  $\beta$ -lactâmicos por ter uma especificidade no trato urinário e baixa taxa de resistência e apresentar baixos níveis de efeitos ecológicos. Não é um fármaco que esteja disponível em várias regiões do mundo, como nos Estados Unidos da América ou no Canadá. Em países nórdicos da Europa, é recomendado como primeira linha de tratamento. Atualmente não está comercializado em Portugal. Alguns dos efeitos adversos mais frequentes são a diarreia, candidíase, náuseas e vômitos (1,2,6,9,10,173,179–182).

Em relação aos restantes  $\beta$ -lactâmicos, estes são recomendados, apenas como alternativas na cistite não complicada, visto que são menos eficazes, têm maiores efeitos ecológicos e necessitam uma maior duração de tratamento para obter o mesmo efeito que os fármacos recomendados como primeira linha. Não são considerados como tratamento empírico de escolha da infeção urinaria, mas são amplamente utilizados noutras infeções. Esta classe de fármacos atua na inibição da síntese da parede celular bacteriana. É realçar que a ineficácia poderá causar uma maior predisposição para uma reinfeção e devido às resistências por parte das bactérias, nomeadamente inativação do fármaco por obra das enzimas hidrolíticas  $\beta$ -lactamases (1,2,6,8–10,173,179).

O fármaco mais utilizado do grupo das penicilinas é a amoxicilina, associada ao ácido clavulânico, um inibidor de  $\beta$ -lactamases. As cefalosporinas de primeira e segunda geração não são recomendadas em esquemas de tratamento com uma duração inferior a três dias. O cefadroxil, de primeira geração, demonstrou resultados aceitáveis num regime posológico de 500 mg 2x/dia durante 5 dias. A cefuroxima, de segunda geração, revela ter eficácia num regime posológico de 250mg a 500mg 3x/dia durante 5 dias. Entre as de terceira de geração, um tratamento oral, de cefixima 400mg uma vez por dia durante três, a cefpodoxima 100mg 2x/dia e o cefedínir 300mg 2x/dia com uma duração entre 5 e 7 dias mostram ser eficazes. Contudo, só a cefixima e cefuroxima é que estão comercializadas em Portugal. Alguns dos efeitos adversos associados aos  $\beta$ -lactâmicos são distúrbios gastrointestinais e candidíase vaginal (1,2,6,8–10,173,174,179).

#### 6.1.1.5. Fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas, apesar de eficazes, devido as taxas de resistências, efeitos ecológicos e efeitos adversos não são consideradas como primeira linha e são reservadas como alternativas ou para infecções mais severas. Desta classe, as mais utilizadas são a ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina e ofloxacina. As fluoroquinolonas atuam por inibir a DNA girase (topoisomerase II) e topoisomerase IV bacteriano, impedindo a multiplicação e crescimento bacteriano. Alguns dos efeitos adversos mais comuns são náuseas, vômitos, cefaleias e o risco de tendinites ou ruptura do tendão, podendo ocorrer até meses após o tratamento (1,2,6,8–10,173,174,183–191).

Em 2019, a Comissão Europeia implementou critérios de uso de fluoroquinolonas, devido aos efeitos adversos que podem ser permanentes, como por exemplo, a tendinite e a ruptura do tendão, estipulando que, em geral, devem ser evitadas e usadas com especial cautela, sendo apenas usados em infecções mais graves, como a pielonefrite (192)

#### 6.1.2. Pielonefrite Não Complicada

As pielonefrites não complicadas são infecções mais graves que a cistite não complicada, causando dores ao nível dos rins e sintomas gerais, como febre. Apesar disso, normalmente são tratadas sem a necessidade de hospitalização. Em casos de pielonefrite, deve ser feita uma cultura de urina e teste de sensibilidade para que o tratamento seja confirmado ou alterar para o mais adequado (1,2,10,143,173,174).

Os fármacos como nitrofurantoína, fosfomicina e pivmecilinam não são utilizados nas pielonefrites por não atingirem concentrações adequadas nos tecidos renais. Em utentes não hospitalizados, é iniciada terapêutica *per os*, recorrendo às fluoroquinolonas. O cotrimoxazol é considerado como alternativa, caso o agente patogénico seja sensível. Os  $\beta$ -lactâmicos são menos eficazes que outros fármacos disponíveis, sendo usados quando não existe outras alternativas (1,2,6,8–10,173,179).

Em utentes hospitalizados ou que não consigam tolerar medicação via oral, o tratamento é iniciado via parentérica. (Tabela 6.2.) Caso os utentes que tenham estados febris persistentes ou culturas de sangue positivas durante 3 a 4 dias, mesmo após ter começado tratamento, devem ser investigados pela possibilidade de alguma obstrução ou abscesso com recurso à ecografia ou ressonância magnética. Nos utentes em que se observa uma melhoria e tolerância da medicação, por via oral, podem continuar o tratamento por esta via (1,2,6,8–10,173,179).

Tabela 6.2. – Terapêutica farmacológica indicada na pielonefrite não complicada e respetiva posologia. Adaptado de (1).

<b>Fármaco</b>	<b>Posologia</b>
<b>Não hospitalizados</b>	
<b>1º Linha</b>	
Ciprofloxacina	500mg, via oral, 2x/dia durante 7 dias
Ciprofloxacina	1000mg libertação prolongada, via oral, 1x/dia durante 7 dias
Levofloxacina	750mg, via oral, 1x/dia durante 5 dias
<b>2º Linha</b>	
Cotrimoxazol	160/800mg, via oral, 2x/dia durante 14 dias
Amoxicilina/Ácido Clavulânico	500/125mg, via oral, 3x/dia durante 10-14 dias
<b>Hospitalizados ou não tolera medicação via oral</b>	
Ciprofloxacina	400mg/200ml, IV, a cada 12h durante 7 dias
Levofloxacina	500mg/100ml, IV, a cada 24h durante 7 dias
Ceftriaxona	1000mg/10ml, IV, a cada 24h durante 14 dias
Cefepima	2000mg, IV, a cada 12h
Piperacilina/Tazobactam	4000mg + 500mg, IV, a cada 6h

Em utentes hospitalizados, ou não, onde não pode ser utilizada as fluoroquinolonas, devido as taxas de resistências serem superiores a 10%, utiliza-se o cotrimoxazol, ou utiliza-se os  $\beta$ -lactâmicos, em conjunto com uma dose de um fármaco de longa duração, via parenteral, como a ceftriaxona ou um aminoglicosídeo para assegurar a proteção do utente até ser confirmado que o tratamento é o mais adequado (1,2,6,8–10,173,179).

### 6.1.3. Infecções Complicadas

As infeções urinárias complicadas ocorrem em indivíduos com condições subjacentes que aumentam o risco de falha de tratamento e agravamento de sintomas. Estas condições incluem diabetes mal controlados, gravidez, insuficiência renal, obstruções, algalias, entre outras. Neste cenário, devem ser feitos exames laboratoriais, cultura à urina e teste de suscetibilidade, sendo que em infeções complicadas é comum haver infeção polimicrobial. Além disso, deve-se recorrer a outras ferramentas, caso necessário, como por exemplo, ressonância magnética ou ecografia

para garantir que terapêutica seja ajustada e mais adequada a cada tipo de infeção e situação. Pode-se tratar de um abscesso ou insuficiência renal (1,2,6,8–10,173,179).

#### 6.1.3.1. Cistite Complicada ou Infeções Associadas a Algalias (sem sintomas superiores)

Em cistites complicadas ou infeções associadas a algalias, sem ter sintomas superiores, o tratamento preferencial é com fluoroquinolonas por via oral, até ser confirmado os resultados de suscetibilidade. As opções de tratamento da cistite não complicada também são apropriadas, mas não menos que 7 dias de tratamento. A nitrofurantoína e fosfomicina são vistas como alternativas, em especial quando são agentes etiológicos produtores de  $\beta$ -lactamases de amplo espectro. O tratamento via parenteral, com  $\beta$ -lactâmicos é feito em associação, ou não, com um aminoglicosídeo (Tabela 6.3.) (1,2,6,8–10,173,179).

Tabela 6.3. – Terapêutica farmacológica indicada na cistite complicada ou infeções associadas a algalias sem sintomas superiores e respetiva posologia. Adaptado de (1).

<b>Fármaco</b>	<b>Posologia</b>
Ciprofloxacina	500mg, via oral, 2x/dia durante 5-7 dias
Ciprofloxacina	1000mg libertação prolongada, via oral, 1x/dia durante 5-7 dias
Levofloxacina	750mg, via oral, 1x/dia, durante 5-7 dias
Ampicilina/Sulbactam	1000mg + 500mg, IV, a cada 6h
Ceftriaxona	1000mg/10ml, IV, a cada 24h

#### 6.1.3.2. Pielonefrite Complicada, Urosépsis ou Infeções Associadas a Algalias (com sintomas superiores)

Em utentes que não estejam severamente doentes, em relação a gravidade dos sintomas clínicos, e que tolerem medicação *per os* pode ser aplicado o mesmo procedimento numa pielonefrite não complicada, sendo que em infeções associadas a algalias (indivíduos estáveis), consulta-se o procedimento de cistite complicada (1,2,6,8–10,173,179).

Caso contrário, o tratamento é feito via parenteral com antibióticos de largo espectro, como as cefalosporinas de terceira e quarta geração, ou com um  $\beta$ -lactâmico/inibidor das  $\beta$ -lactamases como a piperacilina/tazobactam, em associação, ou não, com um aminoglicosídeo, ou com os carbapenemos. Os carbapenemos não são muito

utilizados devido a elevadas taxas de resistência e falta de eficácia, estando reservados apenas para casos refratários. Caso, os utentes tenham alergia às penicilinas, é recomendado o aztreonam (Tabela 6.4.) (1,2,6,8–10,173,179).

Tabela 6.4. – Terapêutica farmacológica indicada na pielonefrite complicada, urosépsis ou nas infeções associadas a algalias com sintomas superiores, em utentes gravemente doentes e respetiva posologia. Adaptado de (1).

<b>Fármaco</b>	<b>Posologia</b>
Ceftriaxona	1000mg, IV, a cada 24h
Ceftazidima	1000-2000mg, IV, a cada 8h
Piperacilina/Tazobactam	4000mg + 500mg, IV, a cada 6h
Meropenem	1000mg, IV, a cada 8h
Ertapenem	1000mg, IV, a cada 24h
Imipenem/Cilastatina	1000mg/1000mg, IV, a cada 8h
Aztreonam	1000mg, IV, a cada 8h

Em infeções com microrganismos multirresistentes, também se recorre a fármacos como a colistina ou tigeciclina. A colistina é reservado como alternativa, devido à nefrotoxicidade e neurotoxicidade. A tigeciclina, um derivado das tetraciclinas, apresenta atividade contra bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamses, mas a sua concentração a nível urinária é baixa, sendo usada quando não é possível recorrer a outros fármacos. Recentemente, foram aprovadas duas cefalosporinas em associação com um inibidor das  $\beta$ -lactamases para o tratamento de infeções urinárias complicadas, o ceftolozano/tazobactam e a ceftazidima/avibactam, utilizadas em infeções mais severas, causadas por organismos multirresistentes (1,2,6,8–10,173,179,193–198).

#### 6.1.4. Prostatite Bacteriana

No caso do homem, as infeções urinárias são pouco comuns e normalmente estão associadas a patologias ou alterações funcionais ou estruturais, e devem ser avaliadas e tratadas como infeções complicadas. Deve ser feita uma cultura da urina e um exame físico do abdómen, próstata e zona genital.

Os sintomas típicos duma cistite, associada a febre, podem indicar prostatite bacteriana aguda. No caso de os sintomas persistirem por mais de 3 meses, é considerada uma infeção crónica, ocorrendo sintomas típicos duma infeção urinária, mas também

febre e disfunção erétil. O agente patogénico mais comum da prostatite aguda é a *E.coli*, mas na situação crónica os agentes etiológicos podem ser vários (1,2,6,91,92,199).

O tratamento da prostatite aguda é feito via parenteral com fármacos de largo espetro, como cefalosporinas de terceira geração ou fluoroquinolonas, podendo ser associado um aminoglicosídeo até não se registar febre. Em casos menos severos ou quando o utente estiver estabilizado, o tratamento pode ser feito via oral com uma duração entre 2 a 4 semanas (Tabela 6.5.) (1,2,6,91,92,199).

No caso de prostatite crónica, recorre-se à ciprofloxacina e levofloxacina por apresentarem uma boa penetração nos tecidos da próstata. O cotrimoxazol é utilizado como alternativa, mas durante um período mais longo. (Tabela 6.5.) Nos utentes que apresentem dor crónica na pélvis, deve ser incluído um antagonista adrenérgico alfa, como a tansulosina para aliviar com os sintomas e melhorar a qualidade de vida. É também o tratamento profilático da prostatite bacteriana crónica (1,2,6,91,92).

Tabela 6.5. – Terapêutica farmacológica indicada na prostatite bacteriana e respetiva posologia. Adaptado de (1).

<b>Fármaco</b>	<b>Posologia</b>
<b>Prostatite Bacteriana Aguda</b>	
Ceftriaxona	2000mg, IV, a cada 24h
Ciprofloxacina	400mg/200ml, IV, cada 12h
Levofloxacina	500mg/100ml, IV, a cada 24h
<b>Prostatite Bacteriana Crónica</b>	
Ciprofloxacina	500mg, via oral, 2x/dia durante 4-6 semanas
Levofloxacina	500mg, via oral, 1x/dia durante 4-6 semanas
Cotrimoxazol	160/800mg, via oral, 2x/dia durante 12 semanas

#### 6.1.5. Infecções Recorrentes e Recedivantes

As infeções recorrentes, ou recedivantes, têm um impacto negativo na vida do utente em vários aspetos, diminuindo a qualidade de vida. Os sintomas urinários que persistem ou reaparecem 2 semanas após finalizar o tratamento, sugerem a presença de um microrganismo resistente, sendo recomendado uma nova reavaliação, outro tratamento e a realização de exames laboratoriais. As infeções recorrentes são tratadas como infeções novas e não recaídas (1,2,6,8,10).

## 6.2. Outras estratégias terapêuticas

Existem outras estratégias terapêuticas muito importantes que atuam como medidas complementares ao tratamento antimicrobiano e como medidas de prevenção de desenvolver uma infecção urinária no futuro, sendo que há possibilidade nas infecções urinárias simples, em maior nível nas cistites, sem auto-limitadas, havendo a hipótese de não ser necessário recorrer aos antimicrobianos. Estas estratégias incluem medidas não farmacológicas (Hábitos e Comportamentos) e medidas farmacológicas (Quadro 6.1.) (2,8,10,89,148,174,175).

Quadro 6.1. – Outras estratégias terapêuticas.

Medidas Não Farmacológicas (Hábitos e Comportamentos)	Medidas Farmacológicas
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hábito de urinar;</li><li>• Hidratação;</li><li>• Evitar certos contraceptivos;</li><li>• Higiene adequada.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arando Vermelho;</li><li>• Probióticos;</li><li>• Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINE's);</li><li>• D-Manose;</li><li>• Estrogénios;</li><li>• Metenamina;</li><li>• Vitaminas e Minerais;</li><li>• Profilaxia Antibiótica;</li><li>• Imunoterapia.</li></ul>

### 6.2.1. Medidas Não Farmacológicas (Hábitos e Comportamentos)

As alterações a nível de hábitos e comportamentos, ou medidas não farmacológicas, são bastante simples, consistindo em ações simples no dia a dia, como por exemplo (6,8,10,130,131,200):

- Hábito de micção frequente, em especial, pré e após relações sexuais;
- Manter uma boa hidratação;
- Evitar o uso de diafragmas ou espermicidas;
- Proceder à higiene íntima diária com produtos adequados;
- Limpar sempre de frente para trás após a micção;
- Evitar o uso de roupa interior oclusiva;
- Evitar o uso de desodorizantes vaginais, banhos perfumados ou substâncias que possam provocar irritação, alergia e inflamação.

## 6.2.2 Medidas farmacológicas

### 6.2.2.1. Arando Vermelho

Na composição do arando vermelho, existem as proantocianidinas que inibem as adesinas, maioritariamente da *E.coli*, impedindo a sua adesão e consequentemente a invasão da mucosa do trato urinário. Não é bem conhecido o seu mecanismo de ação, mas parece ocorrer através da interação das proantocianidinas com as bactérias, impedindo que as bactérias adiram à mucosa do trato urinário.

O arando vermelho pode ser administrado de várias formas, líquido, comprimidos e cápsulas, sendo estas últimas as mais bem toleradas (89,148,175,201,202).

A dose recomenda é 300mL que equivale a 36mg de proantocianidinas. De acordo com um estudo realizado, um consumo diário de 72mg pode oferecer uma proteção de 24h, embora não seja atualmente conhecida a concentração necessária e o regime de toma precisas, para fazer uma recomendação. Apesar dos estudos serem controversos, a maioria aponta um impacto da utilização de proantocianidinas na diminuição da incidência de infeções urinárias e das suas recorrências (89,148,175,201,202).

### 6.2.2.2. Probióticos

Os probióticos são usados na prevenção da infeção urinária, sendo bastante úteis em mulheres que tenham história de recorrências. A espécie *Lactobacillus* é a espécie predominante na microbiota vaginal. Os lactobacilos ajudam a impedir a migração e a aderência dos agentes patogénicos para a bexiga ao serem bloqueados por exclusão e competição. Para além desta indicação, podem também ser usados para a reposição da microbiota vaginal de modo a evitar disbiose, provocada pelos antibióticos, condição favorável ao desenvolvimento de candidíase vaginal (89,148,175,201,202).

Uma disbiose, a nível do intestino, ou seja, uma alteração no equilíbrio normal entre os microrganismos no intestino, pode aumentar o risco de infeção por *Clostridium difficile*, uma bactéria Gram positiva, presente na microbiota do intestino, em que o risco de infeção aumenta com o consumo de antibióticos, especialmente com as penicilinas, cefalosporinas e fluoroquinolonas. Esta infeção causa febre, diarreia e perda de apetite, podendo induzir um quadro de desidratação, sendo tratada com antibióticos, como a vancomicina.

Os probióticos parecem impedir a formação de biofilme. Os lactobacilos produzem ácido láctico e peróxido de hidrogénio e competem por nutrientes. Ainda são necessários mais estudos para determinar que estirpes apresentam maior potencial como tratamento na prevenção de infeções urinárias (89,148,175,201–204).

#### 6.2.2.3. Anti-Inflamatórios Não Esteroides

Os sintomas de uma infeção urinária estão associados a uma reação inflamatória, recorrendo-se, por isso, ao uso de AINE para aliviar os sintomas, nomeadamente a dor (89,148,175,201,202).

#### 6.2.2.4. D-Manose

A D-Manose é um monossacarídeo, utilizado na síntese de glicoproteínas, e que apresenta afinidade para os agentes patogénicos. Ela impede que os microrganismos adiram ao epitélio urinário, reduzindo a probabilidade da formação do biofilme. Promove também a excreção dos agentes patogénicos na urina. Têm sido investigados como possibilidade de tratamento, numa dose 2g diluídas em água, sendo os resultados promissores, especialmente em combinação com outras medidas não farmacológicas. Poderão também ser usados como profilaxia em mulheres que tenham história de recorrências. Contudo, são ainda necessários mais estudos para validar a sua eficácia (89,148,175,201,202).

#### 6.2.2.5. Estrogénios

O estrogénio é a hormona responsável por manter a microbiota vaginal saudável, impedito que haja colonização de bactérias infecciosas. Estimula a produção de glicogénio, utilizados pelos *Lactobacillus* para produzirem ácido láctico, mantendo o pH vaginal ácido ( $\text{pH} < 4.5$ ). Em mulheres pós-menopausa, em que existem baixos níveis de estrogénio, é recomendado, pela Associação Europeia de Urologia e Associação Portuguesa de Urologia, o uso de estrogénio, tópico, para reduzir o número de ocorrência de infeções urinárias, uma vez que repõe a microbiota vaginal (89,148,175,201,202).

#### 6.2.2.6. Metenamina

A metenamina atua como bacteriostático através da formação de formaldeído, a partir da conversão da hexamina, presente na urina ácida. O formaldeído inibe a divisão celular, exercendo uma ação bacteriostática.

Alguns estudos associaram a metanamina à vitamina C, de modo a acidificar a urina, e esta foi bem tolerada. O efeito adverso mais comum foi a náusea. Ao contrário dos antibióticos, parece não haver resistências a este fármaco, mas a sua ação pode ser suprimida contra bactérias que degradam a ureia e alcalinizam a urina. Deve-se ter em atenção que as sulfonamidas, como a sulfametoxazol, reagem com o formaldeído e não podem ser usadas em simultâneo, pois podem aumentar o risco de cristalúria. São ainda necessários mais estudos para confirmar a sua eficácia na prevenção de recorrências de infeções urinárias (89,148,175,180,201,202).

#### 6.2.2.7. Vitaminas e Minerais

O estado nutricional do indivíduo tem influência na eficácia do sistema imunitário no combate à infeção, sendo que as vitaminas e minerais apresentam várias funções a nível fisiológico. A Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo indica que baixos níveis de consumo de micronutrientes, como as vitaminas A, C, D ou minerais como zinco e selénio, por exemplo, estão associadas a quadros mais graves de infeções e em casos menos graves, a fadiga e mal-estar (89,148,175,201,202,205).

### 6.3. Estratégias profiláticas

#### 6.3.1. Profilaxia Antibiótica

Apesar do uso excessivo de antibióticos contribuir para o aparecimento de resistências antimicrobianas, uma medida preventiva contra a recorrência de infeções urinárias, é a profilaxia com os antibióticos, sendo realizada apenas como último recurso. Está indicada quando há dois ou mais episódios em seis meses ou, três ou mais em 12 meses, e é iniciada num período sem infeção, sendo a escolha do antibiótico realizada caso a caso, tendo em conta a presença de vários fatores, como o padrão de sensibilidade do microrganismo, taxas de resistência e efeitos colaterais. A profilaxia pode ser feita de através de três processos (89,201,206):

- Profilaxia Contínua

Está indicada na maioria das situações e consiste numa toma diária do antibiótico ou em intervalos regulares. Implica uma monitorização (mensal ou trimestral) com cultura de urina, pois a recidiva pode ser assintomática. A duração habitual é cerca de seis meses e após terminar, cerca de um terço dos utentes apresenta uma remissão prolongada. Na maioria dos casos, a frequência habitual de infeções urinárias é retomada, sendo necessário recorrer novamente à profilaxia (Tabela 6.6) (89,148,175,201,202);

- Profilaxia Pós-Coito

Apresenta as mesmas taxas de sucesso que a profilaxia contínua, mas é feita em casos da relação causa-efeito entre a atividade sexual e os episódios de infeções urinárias. É indicada a toma da dose recomendada até duas horas após o coito e não deve ultrapassar a toma diária, independentemente da frequência da atividade sexual (Tabela 6.6.) (89,148,175,201,202).

Tabela 6.6. – Terapêutica farmacológica indicada na profilaxia contínua e pós-coito e respetiva posologia. Adaptado de (89).

<b>Profilaxia Contínua</b>	<b>Profilaxia Pós-Coito</b>
Cotrimoxazol 40/200 mg diário ou 3x/semana	Cotrimoxazol 80/400 mg
Nitrofurantoína 50 ou 100 mg diário	Nitrofurantoína 50 ou 100 mg
Cefaclor 250 mg diário	Ciprofloxacina 250 mg
Norfloxacina 200 mg diário	Norfloxacina 200 mg
Ciprofloxacina 250 mg diário	Ofloxacina 100 mg
Fosfomicina 3000 mg a cada 10 dias	

- Profilaxia Autoinstituída

É reservada para mulheres capazes de reconhecer a sintomatologia presente e interpretar um teste da fita reativa, tendo sido já demonstrado que mulheres com cistites recorrentes são capazes de reconhecer uma infeção urinária. É fornecido um ciclo de antibioterapia, preferencialmente um regime posológico de três dias de fluoroquinolona, sem a necessidade de realizar uma cultura de urina. Caso a sintomatologia não se resolva em 48h, é necessário consultar um médico (89,148,175,201,202,207).

### 6.3.2. Imunoterapia

A imunoterapia consiste na utilização de extratos de bactérias para estimular o sistema imunitário do hospedeiro e produzir anticorpos. É considerada como alternativa à profilaxia com antibióticos na prevenção de infeções urinárias recorrentes. Existem vários tipos, a Urovac (via intravaginal), a Uromune (via sublingual) e a Uro-Vaxom (via oral).

A Uro-Vaxom está comercializada em Portugal e é indicada no tratamento profilático de infeções recorrentes do trato urinário, não complicadas. O regime posológico consiste numa cápsula por dia, pela manhã, com o estômago vazio, por três meses consecutivos. É composta por extrato de *E.coli* e reduz taxas de recidivas infecciosas em 39% das pessoas. Esta abordagem tem a mais-valia de não alterar a microbiota intestinal ou a microbiota vaginal, nem as taxas de resistência aos antibióticos (89,175,201,202,208).

## 7. Resistências aos Antimicrobianos

### 7.1. Perspetiva da Resistência aos Antimicrobianos a Nível Mundial

Os antimicrobianos, como os antibióticos, tornaram-se uma das opções terapêuticas mais importantes e as resistências aos antibióticos representam um grave problema de saúde pública, pondo em causa a eficácia do tratamento, o prolongamento da doença e o maior risco de complicações e mortalidade (12–14,16,20,62,209–212).

As resistências aos antibióticos são um problema crescente que varia geograficamente, entre países ou até mesmo regiões de um mesmo país. Diversos fatores contribuem para o surgimento de resistências aos antibióticos e o seu uso excessivo e inadequado são dos maiores fatores que contribuem para este problema. Os antibióticos não são reservados apenas para os humanos, sendo também utilizados noutras áreas como na agricultura, pecuária, aquacultura e meio-ambiente no tratamento de infeções, assim como na profilaxia e metafilaxia (12–14,16,20,62,209–211,213–215).

Para além disso, a utilização e produção de antibióticos geram resíduos que interagem com o solo e o meio aquático, devido a uma metabolização incompleta ou ao despejo incorreto dos fármacos. Esta forma de utilização faz com que os microrganismos e os antibióticos estejam sempre a interagir, de modo que as bactérias mais resistentes, desenvolvam mecanismos de resistência e sobrevivam (13,14,16,17,20,22,23,211–225).

O uso excessivo dos antibióticos resulta de diferentes fatores que podem condicionar o ato de prescrição, como a experiência clínica do prescritor, a desatualização relativa às práticas mais recentes, o acesso a outros meios complementares de diagnóstico, o número de consultas diárias e, por vezes, a pressão imposta pelos utentes. A falta de conhecimento, em especial por parte da comunidade, nomeadamente da ineficácia no tratamento de patologias virais, ou até mesmo diferentes atitudes ou crenças. Isto são fatores que podem levar ao uso excessivo e inadequado que contribuem para o surgimento de resistências antimicrobianas (12–14,16,17,20,22,23,62,209–211,216–221).

Em 2017, foi publicada o Plano de Ação Europeu “Uma Só Saúde” contra a resistências aos agentes antimicrobianos. Este plano descreve as iniciativas a ter para combater a resistência. Estas iniciativas incluem a monitorização das taxas de resistência, o desenvolvimento e inovação de outros tratamentos e a coordenação a nível mundial para uma forte cooperação contra o problema (226,227).

Em 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a resistência antimicrobiana como uma das 10 ameaças a nível global contra a humanidade. Em 2022, a Comissão Europeia estabeleceu a resistência antimicrobiana como uma das 3 principais ameaças à saúde. Estima-se que mais de 35 000 pessoas morrem anualmente na Espaço Económico Europeu em consequência direta duma infeção causada por bactérias resistentes aos antibióticos. A resistência antimicrobiana é um problema contra o conceito “Uma Só Saúde”. Este conceito abrange a saúde humana bem como também a saúde animal, o ambiente e a fitossanidade (226–229).

As infeções causadas por agentes infecciosos que sejam multirresistentes estão associados a uma maior taxa de mortalidade e a maiores custos, em comparação com bactérias sensíveis, sendo que, apenas nos Estados Unidos, é estimado um custo de 20 biliões de dólares por ano. Estima-se que este problema irá causar 300 milhões de mortes até 2050, com um custo de 100 triliões de dólares na economia global (14,21,225,230–232).

Em 2021, foi conhecido que, em Portugal, são registadas, anualmente, 1160 mortes causadas por bactérias resistentes. A Direção-Geral da Saúde (DGS) e o diretor do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências ao Antimicrobianos alertam para a importância de utilizar antibióticos apenas quando necessário, e da sua utilização responsável, nomeadamente ao nível da adesão. Salientam também que a automedicação é um erro e que o restante deve ser entregue nas farmácias e não deitadas no lixo comum (233).

Em Portugal, o que se tem verificado, de acordo com os relatórios de monitorização do Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças, ao longo dos anos, é que existe uma descida no consumo de antibióticos. Contudo, Portugal continua a ser um dos maiores consumidores em comparação com outros países europeus, especialmente no setor hospitalar (16,223,224,234–238).

As infeções urinárias, em Portugal, são a segunda patologia infecciosa mais prevalente na comunidade, logo a seguir às infeções respiratórias, sendo um dos motivos mais frequentes na prescrição de antibióticos nos cuidados primários de saúde. A maioria das infeções urinárias ocorre na comunidade, sendo maioritariamente cistites não complicadas, cujo tratamento é feito com recurso a antibióticos. O tratamento da cistite é feito de forma empírica, após o diagnóstico, e é a forma mais eficaz de diminuir a

morbilidade e a mortalidade associadas às infecções urinárias, diminuindo a gravidade da infecção e a probabilidade de progredir para uma infecção urinária superior. É importante ter conhecimento epidemiológico da patologia e dos padrões de sensibilidade dos microrganismos nas diferentes zonas geográficas para auxiliar na escolha mais adequada da terapêutica empírica e para limitar as resistências aos antibióticos (4,8,18,147,171,212,233,239,240).

Num estudo, publicado em 2019, foram solicitados aos laboratórios do distrito de Coimbra, os resultados das uroculturas positivas, com identificação da estirpe bacteriana e respetivo antibiograma, realizadas no período de setembro de 2016 a agosto de 2017. A amostra incluía 7134 uroculturas positivas, em que 5951 (83,4%) eram de indivíduos do sexo feminino e a maioria das uroculturas positivas pertenciam ao grupo acima dos 75 anos com 2923 uroculturas (41%) das 7134 (210).

Dos microrganismos isolados, a *E.coli* foi a mais frequentemente identificada (63,9% dos casos), sendo a principal causa das infecções urinárias, seguida de *Klebsiella pneumoniae* (10,1%) e *Proteus mirabilis* (6,4%). Relativamente ao perfil de sensibilidade aos antibióticos, a *E.coli* demonstrou ser sensível à fosfomicina em 96,7% dos casos e à nitrofurantoína em 97,9%. Em relação à associação amoxicilina/ácido clavulânico a sensibilidade foi de 81%, cotrimoxazol foi de 76,7% e 76,2% à ciprofloxacina. As cefalosporinas testadas apresentaram sensibilidades inferiores a 90%. O antibiótico para o qual a *Klebsiella pneumoniae* apresentava maior sensibilidade foi o imipenem, enquanto nos antibióticos mais usados no tratamento de infecções urinárias, essa sensibilidade foi inferior a 75%. O *Proteus mirabilis* apresentou uma sensibilidade de 81,5% à amoxicilina/ácido clavulânico, 74,3% e 72%, ao cotrimoxazol e fosfomicina, respetivamente, à ciprofloxacina 61,5% e a nitrofurantoína foi inferior a 1%. Foi feita a separação do perfil de sensibilidade aos antibióticos por sexo e foi observado que havia maiores taxas de resistência no sexo masculino. Em termos de grupo etário, os que apresentavam maior taxas de resistência foram os grupos etários com idade superior a 56 anos, sendo que até aos 55 anos todos os antibióticos analisados mostraram percentagens de sensibilidade superiores a 80% (210).

## 7.2. Mecanismos de Resistência aos Antimicrobianos

A resistência aos antimicrobianos pode ser vista como intrínseca ou adquirida. Os microrganismos que tenham uma resistência intrínseca são os que apresentam defesas ao antibiótico, mesmo que não tenham interagido previamente. A resistência adquirida surge

quando microrganismos que, inicialmente eram sensíveis ao tratamento antimicrobiano, deixaram de o ser, devido a mecanismos de defesa que desenvolveram.

As bactérias Gram positivas são mais limitadas, não usando habitualmente os mecanismos bombas de efluxo ou a diminuição da entrada do fármaco.

As bactérias Gram negativas possuem vários tipos de mecanismos pelos quais se podem defender, e uma vez conhecidos é possível intervir de modo a inativá-los. Estes encontram-se abaixo descritos (Figura 7.1.) (19,232,241–245).

- Bombas de Efluxo

As bombas de efluxo são proteínas transportadoras envolvidas na remoção de substâncias tóxicas do interior da célula para o ambiente exterior. Algumas são expressas continuamente e outras são induzidas, ou expressadas em elevado número, devido ao estímulo exterior. Este tipo de mecanismo tem um grande impacto na resistência antimicrobiana, sendo que os fármacos são transportados para fora das bactérias, incapazes de exercer o seu mecanismo de ação. Algumas bombas de efluxo podem ser específicas para um substrato enquanto outras são capazes de transportar múltiplos (19,232,241,245,246);

- Inativação do fármaco

Os mecanismos utilizados pelas bactérias para inativar os fármacos é a degradação do fármaco, ou seja, a sua hidrólise, ou através da adição de grupos. Um exemplo deste mecanismo é as  $\beta$ -lactamases que hidrolisam o anel  $\beta$ -lactâmico das penicilinas. As enzimas podem inativar o fármaco mesmo antes do antibiótico interagir com o alvo. Outro processo consiste em induzir alterações na estrutura do fármaco, nomeadamente acetilações, fosforilações ou adenilações. As acetilações são muito usadas contra uma variedade de fármacos como aminoglicosídeos e fluoroquinolonas. Através destas alterações, o fármaco modificado é inativado, incapaz de ligar ao alvo (19,232,241,245,247,248);

- Modificação do alvo de ligação

As modificações no alvo de ligação do antibiótico fazem com que este não consiga ligar-se, uma vez que ocorre diminuição da respetiva afinidade. São apresentados vários exemplos. (19,232,241,244,245,249);

A resistência contra os  $\beta$ -lactâmicos, resulta da interrupção da síntese da parede celular bacteriana, devido à inibição da enzima interveniente respetiva síntese. Pode ocorrer mudança no número de enzimas (aumento no número de enzimas com menor afinidade ou diminuição das enzimas com afinidade normal) ou na estrutura, permitindo manter a síntese da parede celular, embora diminuindo a afinidade do antibiótico para a mesma. (19,232,241,244,245,249);

Relativamente às fluoroquinolonas ao existir alteração na DNAGirase (topoisomerase do tipo II) ou na topoisomerase IV, a afinidade do fármaco diminui para estes alvos. (19,191,232,241,244,245,247,249,250);

No caso do cotrimoxazol, que inibe enzimas a síntese de folato, o mecanismo de resistência ocorre através de mutações nas enzimas envolvidas ou através da expressão em grande número das enzimas (19,232,241,244,245,249,251,252);

- Redução da entrada do fármaco

A maioria dos antimicrobianos requerem acesso para chegar ao seu alvo. As bactérias Gram negativas possuem uma membrana externa, lipopolissacarídea, que as defende de certas moléculas. Alguns fármacos hidrofílicos, como os  $\beta$ -lactâmicos, são afetados por mudanças de permeabilidade, sendo que estes fármacos têm de usar as porinas, canais de transporte que se encontram nas bactérias Gram negativas, para ultrapassar a membrana exterior. Podem ocorrer alterações nestas estruturas, seja por diminuição no seu número ou por mutações na seletividade. Estas alterações resultam em resistências de baixo nível e estão, normalmente, associadas a mecanismos de bombas de efluxo, capazes de expulsar a molécula tóxica para fora da bactéria, fazendo com que o antibiótico não tenha capacidade para alcançar o local de ação em concentrações suficientes para exercer a sua função (19,232,241,244–246,253,254).

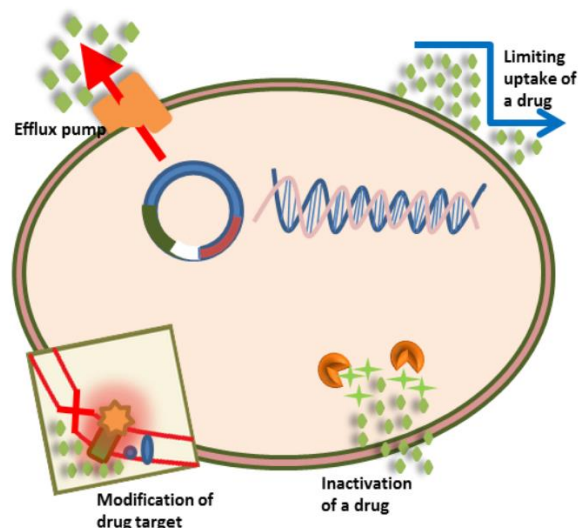


Figura 7.1. – Os mecanismos de resistência pelas bactérias. A bomba de efluxo, a limitação de entrada do fármaco, modificações do alvo de ligação e inativação do fármaco descritos de forma geral. Adaptado de (19).

Para além dos mecanismos de defesa, podem registar-se outro tipo de alterações:

- Mutações espontâneas do ADN

As mutações são mudanças espontâneas na sequência de ADN que causam alterações na estrutura ou atividade do alvo ou da enzima bacteriana, seja por inserção, deleção ou substituição de um ou mais nucleósidos, podendo alterar conseqüentemente a afinidade e a eficácia do fármaco. A bactéria ao sobreviver pode transmitir essas mutações às bactérias-filhas ou outras bactérias, através da transferência horizontal de genes (232,241,255,256);

- Transferência Horizontal

A transferência horizontal de genes tem um papel importante na evolução bacteriana e no surgimento de novas resistências. A aquisição de ADN, ou seja, as bactérias adquirirem genes resistentes, por mecanismos de transdução (transferência de material genético via fagos), de conjugação (transferência quando bactérias estão conectadas) ou de transformação (incorporação de ADN). (Figura 7.2.). Esta aquisição do novo ADN faz com que as bactérias consigam transmitir genes de resistências, fazendo com que outras bactérias desenvolvam novos mecanismos de resistência, diminuindo, assim, a eficácia de fármacos antimicrobianos (19,232,243,244,257);

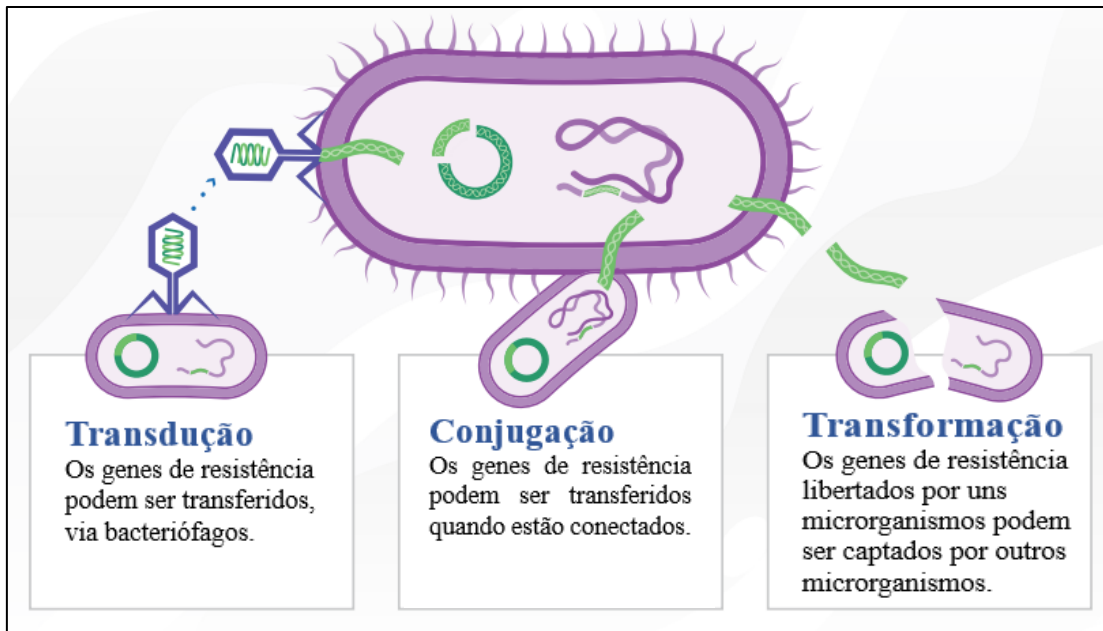


Figura 7.2. – Os mecanismos de transferência horizontal de genes: A transdução, conjugação e transformação, de forma geral. Adaptado de (257).

- Formações de biofilme

Os biofilmes podem ser descritos como comunidades microbianas. Os agentes etiológicos aderem, de forma firme, a uma superfície e produzem uma matriz extracelular, composta de polissacarídeos e proteínas, servindo de abrigo e de proteção contra ameaças externas, como as moléculas do sistema imune ou antibióticos, limitando a sua entrada, embora exista troca de nutrientes. O biofilme resulta numa agregação de bactérias, podendo ter uma alta diversidade de microrganismos, e devido a isso, existe proximidade entre as diversas bactérias, o que apresenta ser uma oportunidade de transferência horizontal de genes, o que significa a facilitação da troca de genes resistentes (Figura 7.3.) (19,77,78,241,258–261).

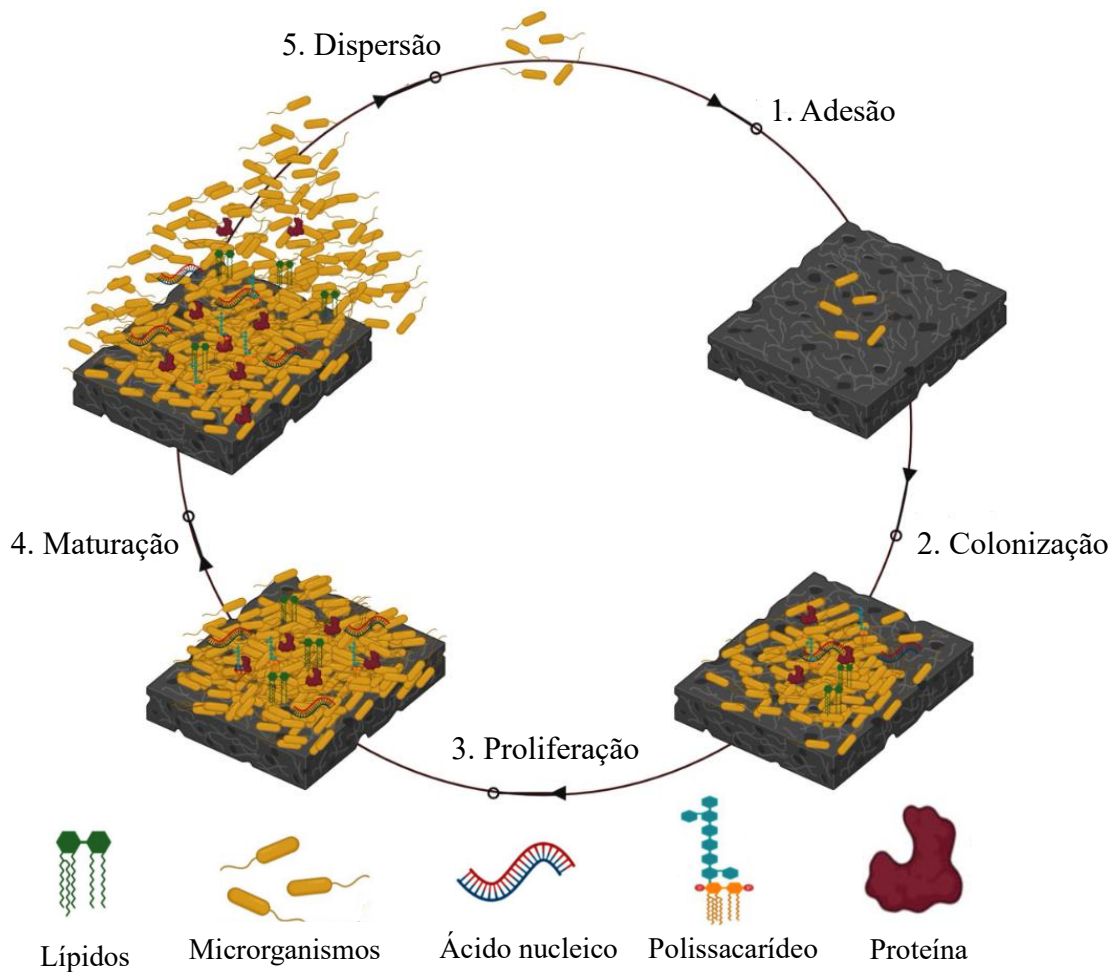


Figura 7.3. – Formação do biofilme. (1) Adesão – Os microrganismos aderem a uma superfície e formam uma matriz extracelular. (2) Colonização e (3) Proliferação – Os microrganismos, com os nutrientes presentes na matriz, crescem e proliferam. (4) Maturação – Fortalecimento da matriz e adesão à superfície e diferentes interações entre diferentes microrganismos. (5) Dispersão – Degradação da matriz e dispersão das bactérias. Adaptado de (261).

A resistência dos agentes patogênicos à antibioterapia tem provado ser complicada, pondo em causa a eficácia e a utilidade do tratamento e aumentando os custos de saúde. As estratégias com maior impacto para diminuir as resistências aos antimicrobianos são as que se baseiam no uso racional e adequado de antibióticos, na prevenção e controlo da infeção e em programas de vigilância que avaliem a suscetibilidade dos microrganismos (12–14,16,20,62,209–212).

### 7.3. Estratégias de Combate às Resistências Antimicrobianas

Foram criadas iniciativas com o objetivo de combater as resistências antimicrobianas, como a *European Centre for Disease Prevention and Control* que avaliam, identificam problemas presentes ou em desenvolvimento, associados a doenças infecciosas, como as resistências microbianas, estando a par da epidemiologia de patologias, a sensibilidade dos microrganismos e a utilização de antibióticos, pela Europa. Trabalham com outras organizações como a Agência Europeia de Medicamentos, mas a cooperação entre organizações é além da Europa, havendo parceria com organizações como o Centro de Controle e Prevenção de Doenças, nos Estados Unidos (212,262).

Em Portugal, existe o Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistências aos Antimicrobianos que tem como objetivo reduzir as taxas de infeção associada aos cuidados de saúde, principalmente, através da prevenção da sua transmissão, e a criação de condições para uma redução das resistências aos antimicrobianos. Promovem, essencialmente o uso correto destes fármacos. Existe também o projeto “Tome a atitude certa”, desenvolvido pela *Pfizer*, em parceria com o Grupo de infeção e Sépsis e a Ordem dos Farmacêuticos, com o objetivo de alertar da situação e as atitudes certas para se poder fazer diferença (15,263).

De acordo com a OMS, desde julho de 2017 foram aprovados 11 novos antibióticos (quer pela Comissão Europeia quer pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos, ou por ambas).

Com algumas exceções, os antibióticos recentemente aprovados têm benefícios clínicos limitados em relação aos tratamentos existentes, uma vez que mais de 80 % provêm de classes existentes em que os mecanismos de resistência estão bem estabelecidos e se prevê um rápido aparecimento de resistência. Atualmente, estão em desenvolvimento 43 antibióticos e combinação com uma nova entidade terapêutica. Apenas alguns cumprem pelo menos um dos critérios de inovação da OMS (ou seja, ausência de resistência cruzada conhecida, novo local de ligação, modo de ação e/ou classe). De um modo geral, os antibióticos em fase de ensaio clínico e os recentemente aprovados são insuficientes para fazer face ao desafio da emergência e propagação das resistências antimicrobianas. A incapacidade de desenvolver e disponibilizar novos antibióticos eficazes está a contribuir cada vez mais para o impacto das resistências antimicrobianas. Além da vigilância e monitorização das taxas de resistência, existem outras medidas, não menos importantes, para reduzir o impacto e limitar a propagação

das resistências; a educação e a sensibilização que são fatores essenciais, sendo que muitos utentes não estão cientes da gravidade da situação (22,226,264).

De acordo com a OMS, os cidadãos podem (264):

- Usar antibióticos só quando são prescritos pelo profissional de saúde;
- Não exigir antibióticos quando um profissional de saúde informa que não é necessário;
- Ser seguido por um profissional de saúde quando estiver a usar antibióticos;
- Não partilhar ou usar embalagens antigas de antibiótico;
- Para prevenir infeções, recorrer a medidas de higiene, como lavar as mãos regularmente, preparar a comida de forma higiénica, evitar contacto com pessoas doentes, praticar relações sexuais em segurança e manter as vacinações à par.

Além dos cidadãos, os profissionais de saúde podem (264):

- Garantir que as suas mãos, instrumentos e ambientes estão limpos;
- Prescrever e dispensar antibióticos quando são necessários e de acordo com as *guidelines*;
- Comunicar com os utentes como fazer a antibioterapia da forma correta, de modo que o tratamento seja eficaz e como evitar infeções no futuro (exemplo: vacinação, medidas de higiene, sexo seguro ou até mesmo tapar a boca e nariz ao espirrar).

Existe também a Norma 029/2012, publicada pela Direção-Geral da Saúde, que refere às Precauções Básicas do Controlo da Infeção (PBCI), que inclui 10 itens de discussão (265):

- Colocação de doente;
- Higiene das mãos;
- Etiqueta respiratória;
- Utilização de equipamento de proteção individual;
- Descontaminação do equipamento clínico;
- Controlo ambiental;
- Manuseamento seguro da roupa;
- Recolha segura de resíduos;
- Práticas seguras na preparação e administração de injetáveis;
- Exposição a agentes microbianos no local de trabalho.

As PBCI partem do princípio de que todos doente podem constituir um risco de transmissão de microrganismos e deve-se prevenir a transmissão proveniente das possíveis fontes de infeção. Segundo a PBCI “não há doentes de risco, mas sim, procedimentos de risco”, tendo como objetivo a implementação de procedimentos que garantam a segurança dos doentes, dos profissionais de saúde e de todos os que entram em contacto com os serviços de saúde, pelo que devem ser adotadas por todos (265,266).

## 8. Aconselhamento Farmacêutico

O papel do farmacêutico tem evoluído ao longo dos anos, em especial, a nível da farmácia comunitária, onde existe maior proximidade com o utente. O farmacêutico é o profissional de saúde, capaz de prestar serviços desde a dispensa de medicamentos, à validação da terapêutica, à determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, identificação de pessoas de risco, deteção de precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis, assim como o uso racional dos medicamentos, representando os antibióticos um grupo de fármacos mais importante no cuidado da sua utilização.

O farmacêutico, no contexto das infeções urinárias, tem que ter conhecimentos dos fatores de risco, da incidência, da causa, dos sintomas e das medidas de tratamento, farmacológicas ou não farmacológicas, de modo a estar preparado para esclarecer e auxiliar o utente (24,267–273).

Um utente que chegue a uma farmácia com queixas duma possível infeção urinária, deve ser questionado, de modo a confirmar a suspeita duma infeção urinária. O farmacêutico tem de saber a diferença entre bacteriúria assintomática e infeção urinária, em que a bacteriúria assintomática não deve ser tratada com recurso a antibiótico, salvo as exceções. Na maioria dos casos, a exposição desnecessária à terapia antimicrobiana pode causar infeções subsequentes e resistência antimicrobiana (8,120,146,267,272–275).

O farmacêutico deve colocar questões como “Há quanto tempo iniciaram os sintomas?” ou “Que outro (s) sintoma(s) apresenta?”, e tentar estabelecer a presença de sintomas típicos duma infeção urinária. Se o utente se queixar de prurido ou irritação, pode ser sinal duma infeção fúngica ou reação alérgica de alguma substância com o qual teve em contacto, ou até mesmo sinal de secreção vaginal. No caso de ter prurido, corrimento ou um odor estranho, pode ser sinal de vaginose. São patologias distintas da infeção urinária, onde são feitas abordagens de tratamento diferentes (8,120,146,267,272–275).

O utente deve ser questionado relativamente ao aparecimento de febre, à presença de dores na zona do flanco, visto que podem indicar uma pielonefrite ou outra patologia diferente que requer cuidado médico. O farmacêutico deve perguntar se é uma situação recorrente, se está grávida, se tem algum problema de saúde ou comorbilidade, que medicação toma, de modo a estabelecer a gravidade da situação e encaminhar ao médico.

O farmacêutico tem conhecimento e ferramentas para ajudar o utente com produtos *Over-The-Counter*. Este deve aconselhar sobre a automedicação para ajudar a aliviar os sintomas e encaminhar para o médico se necessário (267,272–275).

Em algumas farmácias, existem testes da fita reativa também disponíveis para a aquisição por parte dos utentes, que apesar de não serem indicadores que confirmem exatamente uma infeção urinária, pode ser uma ferramenta de auxílio, no caso de sintomas típicos (8,148,267,272–275).

Na situação em que um utente se dirige com uma prescrição médica de antibiótico, para uma infeção urinária, o farmacêutico deve estabelecer diálogo com o utente de modo a entender a situação e validar a prescrição, verificar se o tratamento é adequado e explicar ao utente a importância de completar o esquema posológico do antibiótico. O farmacêutico deve também (132,142,143,146,147,200,267,269,272,273):

- Informar o doente acerca de medidas não antimicrobianas, como alguns produtos que possam servir de auxílio no tratamento ou de prevenção;
- Educá-lo para hábitos e comportamentos a adotar de modo a auxiliar a resolução da infeção e prevenir recorrências;
- Solicitar que o utente contacte ao longo do tratamento, de modo que seja acompanhado durante o curso de tratamento.

Em contexto hospitalar, o farmacêutico tem um papel crucial na validação de prescrições em meio hospitalar, onde são registadas infeções urinárias complicadas. O farmacêutico pode avaliar o tratamento mais adequado, melhor dose e via de administração. É sugerido que em todos os hospitais, exista um farmacêutico responsável pela promoção duma boa gestão antimicrobiana, ou seja, o uso responsável dos antibióticos, para ajudar no combate as resistências antimicrobianas (268,275–278).

Um dos maiores contributos para o aparecimento de resistências antimicrobianas é o uso excessivo ou o uso inadequado dos antibióticos (12–14,16,17,20,22,23,62,209–211,216–221).

O farmacêutico, além do papel crucial no atendimento, na farmácia comunitária, pode participar em campanhas e promoções de boas práticas, educando a comunidade sobre o modo de prevenir infeções urinárias e alarmar a comunidade para o problema que as resistências antimicrobianas apresentam e uso responsável dos antibióticos. Em vários

sítios do mundo, podem-se encontrar campanhas e programas de educação para o público (16,17,222,271,279–281).

Existem campanhas para a sensibilização do uso racional do antibiótico em diversos países. No Canadá, a campanha “*Do bugs need drugs?*”, tem foco na educação sobre a prevenção de infecção, como medidas de higiene, o uso responsável de antibióticos, a diferença entre os vírus e bactérias, sendo este programa não apenas para profissionais de saúde, mas para a comunidade em geral. Na Tailândia, a campanha, “*Mirror, mirror on the Wall, do I need antibiotics at all?*”, tem como objetivo prevenir o uso desnecessário de antibióticos. Em Espanha, a campanha, “*Do not ask us for antibiotics but for information*”, tem como objetivo desencorajar os utentes para pedirem antibióticos, quando não se justifica e impedir a automedicação e promover o uso responsável dos antibióticos. Na Costa Rica, existe uma campanha semelhante “*Ask for advise, not for antibiotics!*”, tanto como outras por outras regiões de mundo, todas com o objetivo de espalhar informação e conhecimento sobre as resistências antimicrobianas e promover o uso responsável dos antibióticos e quando se justifica. Em Portugal existe o lema “Antibióticos é tudo ou nada, NÃO TOME POR TUDO E POR NADA”, sublinhando o que não tem efeito em infeções virais, como gripes e constipações (16,17,222,271,279–283).

Assim, o farmacêutico não desempenha apenas um papel fundamental a nível da dispensa da terapêutica, atuando também como um agente educador e defensor da saúde pública, contribuindo para enfrentar o impacto das resistências antimicrobianas e garantir abordagens sustentáveis no uso de antibióticos

Em outros países do mundo, o farmacêutico tem a oportunidade de estar mais presente no ato de diagnóstico, colaborar com outros profissionais de saúde e no ato de prescrição, em alguns problemas de saúde comuns, dentro das suas competências, sendo as infeções urinárias um dos problemas de saúde comuns (272,273,284–292).

Na Inglaterra e na Escócia, desde 2003, os farmacêuticos e enfermeiros, podem tornar-se prescritores suplementares, isto é, uma parceria voluntariada de prescrição entre um prescritor independente (médico ou dentista) e o prescritor suplementar (farmacêutico neste caso), na implementação do tratamento clínico com autorização do paciente. Em 2008, os farmacêuticos conseguiam tornar-se prescritores independentes, dentro da sua competência. Em 2024, com o novo programa *Pharmacy First* vai auxiliar farmacêuticos

com instruções e protocolos de prescrição em várias situações, incluindo infecções urinárias (272,273,284,288,291–295).

No Canadá, em Alberta, os farmacêuticos, desde 2007, podem concorrer à Autorização Adicional de Prescrição para se tornarem prescritores independentes, dentro da sua competência. Estes farmacêuticos são capazes de prescrever, após a análise do quadro clínico, seja isoladamente ou em colaboração com outro profissional de saúde e determinarem o tratamento adequado (272,273,284–292).

Alguns artigos publicados discutem as implicações de os farmacêuticos terem a habilidade de prescrever, seja como prescritores independentes ou suplementários. Estes artigos, refletem a motivação destes em ajudar os utentes, contudo, nota-se falta de confiança, e há problema na relação com outros profissionais de saúde, devido a “invasão” de território (272,273,284,286,290,291).

## 9. Conclusão

As infecções urinárias são um problema de saúde comum na comunidade, sendo mais prevalentes na mulher, causando um grande desconforto e afetando a sua qualidade de vida. Estas infecções podem levar a graves consequências, se não tratadas rapidamente e se estiverem envolvidas outras variantes que possam prejudicar a eficácia do tratamento e agravar a infecção. A infecção urinária mais comum é a cistite não complicada, onde o tratamento é feito empiricamente. É necessário estar a par dos agentes etiológicos que causam estas infecções, como também das suas resistências nas diferentes regiões, de modo a existir o conhecimento necessário para prescrever o tratamento mais adequado e eficaz.

As bactérias são versáteis e tem forma de adaptar-se. As resistências antimicrobiana limitam as opções de tratamento e estão associadas a um aumento da morbilidade e mortalidade. As resistências antimicrobianas têm-se tornado numa das maiores ameaças do mundo, face em contexto de saúde pública, fazendo com que infecções comuns sejam cada vez mais difíceis de tratar.

O uso excessivo e inadequado, seja na saúde humana ou nos animais, ambiente e alimentos, têm vindo a contribuir para esta emergência de saúde pública, pondo em causa os tratamentos e alternativas para curar infecções. Com as resistências antimicrobianas a aumentarem e colocando a eficácia do tratamento em causa, é necessário explorar outras alternativas e estudar novas formas de combater os agentes patogénicos.

Contudo, a evidencia sugere que a melhor estratégia a usar para combater o problema em questão é lidar com as causas, ou seja, a forma como são usados os antibióticos. Isto pode ser alcançado através da sensibilização, educação e consciencialização da comunidade, incluindo profissionais de saúde. Assim, é possível ter um grande impacto contra as resistências antimicrobianas.

O farmacêutico apresenta um papel importante neste cenário, indo além do balcão de atendimento, sendo capaz de validar prescrições, averiguar se o antibiótico é o mais adequado para a situação, fazer a reconciliação terapêutica, se aplicável, como também educar e sensibilizar a comunidade, utentes ou profissionais de saúde, fazendo com que haja diminuição no consumo dos antibióticos, que por vezes pode ser desnecessária e quando devidamente prescritos na promoção do uso responsável, de modo a evitar um cenário de sermos incapazes de tratar infecções comuns, como as infecções urinárias.

## 10. Referências

1. Lee H, Le J. Urinary Tract Infections. 2018 [citado 29 de novembro de 2023]; Disponível em: [https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p2018b1\\_sample.pdf](https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p2018b1_sample.pdf)
2. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. Em: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. Elsevier; 2015. p. 886-913.e3. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781455748013000746>
3. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. Nat Rev Urol [Internet]. 8 de dezembro de 2010;7(12):653–60. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrurol.2010.190>
4. Do Céu Costa M, Pereira PM, Bolotinha C, Ferreira A, Cardoso R, Monteiro C, et al. Frequência e Susceptibilidade Bacteriana em Infecções Urinárias-dados de um laboratório de Lisboa. Parte II Frequency and Bacterial Susceptibility in Urinary Infections-data from a Laboratory in Lisbon, Portugal. Part II [Internet]. 2009 [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://recil.ensinulusofona.pt/handle/10437/2150>
5. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol [Internet]. 8 de maio de 2015;13(5):269–84. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro3432>
6. Urological Infections EAU Guidelines on [Internet]. 2023 [citado 4 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2023.pdf>
7. Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. Pediatric Nephrology [Internet]. 1 de novembro de 2011;26(11):1967–76. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00467-011-1801-5>
8. Cistite não complicada na mulher Guia multidisciplinar reconhecido pela Associação Portuguesa de Urologia.
9. Kang CI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections. Infect Chemother [Internet]. 1 de março de 2018;50(1):67. Disponível em: <https://icjournal.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2018.50.1.67>
10. Multidisciplinar G. Cistitis no complicada en la mujer. 2017.
11. Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Marra M, Zummo S, Biondo C. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. Pathogens [Internet]. 20 de abril de 2023;12(4):623. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/12/4/623>
12. Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 12 de abril de 2013;14(5):587–96. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2013.778827>

13. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance [Internet]. 2001 [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66860/WHO\\_CDS\\_CSR\\_DRS\\_2001.2.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf?sequence=1)
14. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations [Internet]. [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: [https://iif.wellcomecollection.org/file/b28552179\\_AMR%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations.pdf](https://iif.wellcomecollection.org/file/b28552179_AMR%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations.pdf)
15. Lebre AI, Alves A, Félix AM, Cruz AP, Palos C, Noriega E, et al. Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistências aos Antimicrobianos. 2017 [citado 1 de dezembro de 2023]; Disponível em: [https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/12/DGS\\_PCIRA\\_V8.pdf](https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/12/DGS_PCIRA_V8.pdf)
16. Ramalhinho I, Ribeirinho M, Vieira I, Cabrita Jose. A Evolução do Consumo de Antibióticos em Ambulatório em Portugal Continental 2000-2009 [Internet]. 2012 [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1>
17. Steinke D, Davey P. Association between Antibiotic Resistance and Community Prescribing: A Critical Review of Bias and Confounding in Published Studies. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 15 de setembro de 2001;33(s3):S193–205. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/321848>
18. Aryee A, Price N. Antimicrobial stewardship – can we afford to do without it? *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 20 de fevereiro de 2015;79(2):173–81. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12417>
19. C Reygaert W. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol* [Internet]. 2018;4(3):482–501. Disponível em: <http://www.aimspress.com/article/10.3934/microbiol.2018.3.482>
20. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T* [Internet]. abril de 2015;40(4):277–83. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25859123>
21. Cosgrove SE. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 15 de janeiro de 2006;42(Supplement\_2):S82–9. Disponível em: [http://academic.oup.com/cid/article/42/Supplement\\_2/S82/377684/The-Relationship-between-Antimicrobial-Resistance](http://academic.oup.com/cid/article/42/Supplement_2/S82/377684/The-Relationship-between-Antimicrobial-Resistance)
22. Dryden MS, Cooke J, Davey P. Antibiotic stewardship--more education and regulation not more availability? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 1 de novembro de 2009;64(5):885–8. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkp305>
23. Radošević N, Vlahović-Palčevski V, Benko R, Peklar J, Miškulin I, Matuz M, et al. Attitudes towards antimicrobial drugs among general population in Croatia,

- Fyrom, Greece, Hungary, Serbia and Slovenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 14 de agosto de 2009;18(8):691–6. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.1768>
24. Mansour O, Al-Kayali R. Community Pharmacists' Role in Controlling Bacterial Antibiotic Resistance in Aleppo, Syria. *Iran J Pharm Res* [Internet]. 2017;16(4):1612–20. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29552070>
  25. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* [Internet]. julho de 2002;113(1):14–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934302010550>
  26. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol* [Internet]. 2 de janeiro de 2019; 11:175628721983217. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756287219832172>
  27. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. Mulvey MA, Stapleton AE, Klumpp DJ, editores. *Microbiol Spectr* [Internet]. 14 de outubro de 2016;4(5). Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012>
  28. Behzadi P, Behzadi E, Ranjbar R. Urinary tract infections and *Candida albicans*. *Cent European J Urol* [Internet]. 2015;68(1):96–101. Disponível em: <http://ceju.online/journal/2015/urinary-tract-infection-candida-albicans-candida-glabrata-candida-tropicalis-474.php>
  29. Luciani LG, Mattevi D. Urinary Tract Infections: Virus. Em: *Encyclopedia of Infection and Immunity* [Internet]. Elsevier; 2022. p. 32–43. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128187319001397>
  30. Paduch DA. Viral lower urinary tract infections. *Curr Prostate Rep* [Internet]. 16 de fevereiro de 2007;5(1):40–50. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32214913>
  31. Antwi S, Aboah K, Saprong C. The unacknowledged impact of urinary schistosomiasis in children: 5 cases from Kumasi, Ghana. *Ghana Med J* [Internet]. 11 de fevereiro de 2015;48(4):228. Disponível em: <http://www.ajol.info/index.php/gmj/article/view/112930>
  32. Chang PC, Hsu YC, Hsieh ML, Huang ST, Huang HC, Chen Y. A pilot study on *Trichomonas vaginalis* in women with recurrent urinary tract infections. *Biomed J* [Internet]. 1 de agosto de 2016;39(4):289–94. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2319417016301809>
  33. Choudhury S, Kumar B, Pal DK. *Enterobius vermicularis* infestation of urinary tract leading to recurrent urinary tract infection. *Trop Parasitol* [Internet]. 2017;7(2):119–21. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29114492>

34. Khurana U, Majumdar K, Kapoor N, Joshi D, Goel G, Sharma T, et al. Spectrum of parasitic infections in centrifuged urine sediments from a newly developed tertiary care centre in Central India. *Journal of Parasitic Diseases* [Internet]. 29 de dezembro de 2018;42(4):608–15. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12639-018-1043-6>
35. Pereira de Lima MA, de Melo Gonçalves IB, Ferreira Amorim RD, Cândido Pimentel JV. Atypical pathogens in urinary tract infections: a systematic review. *J Microbiol Exp* [Internet]. 29 de abril de 2022;10(2):74–88. Disponível em: <https://medcraveonline.com/JMEN/atypical-pathogens-in-urinary-tract-infections-a-systematic-review.html>
36. Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. fevereiro de 2016;29(1):73–9. Disponível em: <https://journals.lww.com/00001432-201602000-00013>
37. Nicolle LE. Update in Adult Urinary Tract Infection. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 6 de dezembro de 2011;13(6):552–60. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11908-011-0212-x>
38. Foxman B. Urinary tract infection syndromes. Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Vol. 28, *Infectious Disease Clinics of North America*. 2014. p. 1–13.
39. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* [Internet]. março de 1990;80(3):331–3. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2305919>
40. Stauffer CM, Van Der Weg B, Donadini R, Ramelli GP, Marchand S, Bianchetti MG. Family history and behavioral abnormalities in girls with recurrent urinary tract infections: A controlled study. *Journal of Urology*. 2004;171(4):1663–5.
41. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao LP, et al. Family History and Risk of Recurrent Cystitis and Pyelonephritis in Women. *Journal of Urology* [Internet]. agosto de 2010;184(2):564–9. Disponível em: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2010.03.139>
42. Kunin CM. Urinary Tract Infections in Children. *Hosp Pract* [Internet]. 6 de março de 1976;11(3):91–8. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21548331.1976.11706916>
43. Schlager TA. Urinary tract infections in infants and children. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. junho de 2003;17(2):353–65. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552003000096>
44. Schlager TA. Urinary Tract Infections in Infants and Children. Mulvey MA, Stapleton AE, Klumpp DJ, editores. *Microbiol Spectr* [Internet]. 14 de outubro de 2016;4(5). Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.UTI-0022-2016>
45. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D’Amico F, et al. Does This Child Have a Urinary Tract Infection? *JAMA* [Internet]. 26 de dezembro de

- 2007;298(24):2895. Disponível em:  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.298.24.2895>
46. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile Urinary Tract Infections in Children. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 21 de julho de 2011;365(3):239–50. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1007755>
  47. Adams GR, Ball CS, Corwin RM, Fuquay D, Harley BM, Heimerl MJ, et al. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. *Pediatrics* [Internet]. 1 de abril de 1999;103(4):843–52. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/103/4/843/65957/Practice-Parameter-The-Diagnosis-Treatment-and>
  48. Olbing H, Hirche H, Koskimies O, Lax H, Seppänen U, Smellie JM, et al. Renal Growth in Children with Severe Vesicoureteral Reflux: 10-year Prospective Study of Medical and Surgical Treatment. *Radiology* [Internet]. setembro de 2000;216(3):731–7. Disponível em:  
<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.216.3.r00au35731>
  49. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of Renal Scarring in Children With a First Urinary Tract Infection: A Systematic Review. *Pediatrics* [Internet]. 1 de dezembro de 2010;126(6):1084–91. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/126/6/1084/65021/Risk-of-Renal-Scarring-in-Children-With-a-First>
  50. Martinell J, Lidin-Janson G, Jagenburg R, Siverstsson R, Claesson I, Jodal U. Girls prone to urinary infections followed into adulthood. Indices of renal disease. *Pediatric Nephrology* [Internet]. abril de 1996;10(2):139–42. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF00862054>
  51. Gillenwater JY, Harrison RB, Kunin CM. Natural History of Bacteriuria in Schoolgirls. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 23 de agosto de 1979;301(8):396–9. Disponível em:  
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197908233010802>
  52. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 30 de novembro de 1998;12(9):727–36. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s004670050535>
  53. Morris BJ, Waskett JH, Banerjee J, Wamai RG, Tobian AA, Gray RH, et al. A «snip» in time: what is the best age to circumcise? *BMC Pediatr* [Internet]. 28 de dezembro de 2012;12(1):20. Disponível em:  
<https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-12-20>
  54. Nicolle LE. Urinary Tract Infections in Long-Term-Care Facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2 de março de 2001;22(03):167–75. Disponível em: [https://www.cambridge.org/core/product/identifiser/S0195941700069204/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifiser/S0195941700069204/type/journal_article)

55. Baldassarre JS, Kaye D. Special Problems of Urinary Tract Infection in the Elderly. *Medical Clinics of North America* [Internet]. março de 1991;75(2):375–90. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712516304606>
56. Moore EE, Jackson SL, Boyko EJ, Scholes D, Fihn SD. Urinary Incontinence and Urinary Tract Infection. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. fevereiro de 2008;111(2):317–23. Disponível em: <https://journals.lww.com/00006250-200802000-00010>
57. BOSCIA JA. Asymptomatic Bacteriuria in Elderly Persons: Treat or Do Not Treat? *Ann Intern Med* [Internet]. 1 de maio de 1987;106(5):764. Disponível em: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-106-5-764>
58. Nicolle LE. Urinary Tract Infections in the Elderly. *Clin Geriatr Med* [Internet]. agosto de 2009;25(3):423–36. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749069009000299>
59. Abrutyn E. Does Asymptomatic Bacteriuria Predict Mortality and Does Antimicrobial Treatment Reduce Mortality in Elderly Ambulatory Women? *Ann Intern Med* [Internet]. 15 de maio de 1994;120(10):827. Disponível em: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00003>
60. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 1 de março de 2005;40(5):643–54. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/40/5/643/363229>
61. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 21 de março de 2019;68(10): E83–E75. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy1121/5407612>
62. Passadouro R, Fonseca R, Figueiredo F, Lopes A, Fernandes C. Avaliação do Perfil de Sensibilidade aos Antibióticos na Infecção Urinária da Comunidade. *Acta Med Port* [Internet]. 30 de dezembro de 2014;27(6):737–42. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/5352>
63. Harrison's Principles Of Internal Medicine 15th Edition [Internet]. 2001 [citado 29 de novembro de 2023]. Disponível em: [https://www.accindia.org/publication\\_pdf/c46528ba033a8197e32c40887c398198.pdf](https://www.accindia.org/publication_pdf/c46528ba033a8197e32c40887c398198.pdf)
64. Walsh C, Collyns T. The pathophysiology of urinary tract infections. *Surgery (Oxford)* [Internet]. 1 de junho de 2017;35(6):293–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0263931917300716>
65. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. setembro de 2000;46 Suppl 1:1–7; discussion 63-5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11051617>

66. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. Vol. 22, Trends in Molecular Medicine. Elsevier Ltd; 2016. p. 946–57.
67. Kaye D. Antibacterial activity of human urine. *J Clin Invest* [Internet]. outubro de 1968;47(10):2374–90. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4877682>
68. Hickling DR, Sun TT, Wu XR. Anatomy and Physiology of the Urinary Tract: Relation to Host Defense and Microbial Infection. Mulvey MA, Stapleton AE, Klumpp DJ, editores. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2 de julho de 2015;3(4). Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.UTI-0016-2012>
69. Weichhart T, Haidinger M, Hörl WH, Säemann MD. Current concepts of molecular defence mechanisms operative during urinary tract infection. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 24 de outubro de 2008;38(s2):29–38. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2362.2008.02006.x>
70. Pathophysiology Concepts Of Altered Health States [Internet]. Disponível em: <http://connection.LWW.com/go/porth>.
71. Säemann MD, Weichhart T, Hörl WH, Zlabinger GJ. Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 7 de abril de 2005;35(4):227–35. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2362.2005.01483.x>
72. Moura A, Nicolau A, Hooton T, Azeredo J. Antibiotherapy and pathogenesis of uncomplicated UTI: Difficult relationships. Vol. 106, *Journal of Applied Microbiology*. 2009. p. 1779–91.
73. Govindarajan DK, Kandaswamy K. Virulence factors of uropathogens and their role in host pathogen interactions. *The Cell Surface*. 1 de dezembro de 2022;8.
74. Shanmugasundarasamy T, Karaiyagowder Govindarajan D, Kandaswamy K. A review on pilus assembly mechanisms in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *The Cell Surface*. 1 de dezembro de 2022;8.
75. Riedel I, Liang FX, Deng FM, Tu L, Kreibich G, Wu XR, et al. Urothelial umbrella cells of human ureter are heterogeneous with respect to their uroplakin composition: different degrees of urothelial maturity in ureter and bladder? *Eur J Cell Biol* [Internet]. 9 de março de 2005;84(2–3):393–405. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0171933504000779>
76. Matuszewski MA, Tupikowski K, Dołowy Ł, Szymańska B, Dembowski J, Zdrojowy R. Uroplakins and their potential applications in urology. *Cent European J Urol* [Internet]. 2016;69(3):252–7. Disponível em: <http://ceju.online/journal/2016/uroplakin-urothelial-cancer-interstitial-cystitis-vesicoureteral-reflux-638.php>
77. Lila ASA, Rajab AAH, Abdallah MH, Rizvi SMD, Moin A, Khafagy ES, et al. Biofilm Lifestyle in Recurrent Urinary Tract Infections. *Life* [Internet]. 4 de

- janeiro de 2023;13(1):148. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/1/148>
78. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, et al. Bacterial biofilm and associated infections. *Journal of the Chinese Medical Association* [Internet]. janeiro de 2018;81(1):7–11. Disponível em: <https://journals.lww.com/02118582-201801000-00003>
  79. Fda, Cder, Mccrayk. Uncomplicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>
  80. Fda, Cder, Mccrayk. Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry [Internet]. 2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
  81. Neal DE. Complicated Urinary Tract Infections. *Urologic Clinics of North America* [Internet]. fevereiro de 2008;35(1):13–22. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009401430700095X>
  82. Lichtenberger P, Hooton TM. Complicated urinary tract infections. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 23 de novembro de 2008;10(6):499–504. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11908-008-0081-0>
  83. Peng D, Li X, Liu P, Luo M, Chen S, Su K, et al. Epidemiology of pathogens and antimicrobial resistance of catheter-associated urinary tract infections in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control* [Internet]. 1 de dezembro de 2018;46(12): e81–90. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655318307569>
  84. Nicolle LE. Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 25 de dezembro de 2014;3(1):23. Disponível em: <https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-2994-3-23>
  85. Crnich CJ, Drinka P. Medical Device–Associated Infections in the Long-Term Care Setting. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. março de 2012;26(1):143–64. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552011000821>
  86. Gould C V, Umscheid CA, Rajender ;, Agarwal K, Kuntz G, Pegues DA. Guideline for Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infections (2009) [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/cauti/>
  87. Werneburg GT. Catheter-Associated Urinary Tract Infections: Current Challenges and Future Prospects. *Res Rep Urol* [Internet]. abril de 2022; Volume 14:109–33. Disponível em: <https://www.dovepress.com/catheter-associated-urinary-tract-infections-current-challenges-and-fu-peer-reviewed-fulltext-article-RRU>
  88. Lichtenberger P, Hooton TM. Complicated urinary tract infections. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 23 de novembro de 2008;10(6):499–504. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11908-008-0081-0>

89. Prevenção das Infecções Urinárias Recorrentes - Associação Portuguesa de Urologia.
90. Flores-Mireles AL, Walker JN, Bauman TM, Potretzke AM, Schreiber HL, Park AM, et al. Fibrinogen Release and Deposition on Urinary Catheters Placed during Urological Procedures. *Journal of Urology* [Internet]. 1 de agosto de 2016;196(2):416–21. Disponível em: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2016.01.100>
91. Lipsky BA. Prostatitis and urinary tract infection in men: what's new; what's true? *Am J Med* [Internet]. março de 1999;106(3):327–34. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934399000170>
92. Tolani MA, Suleiman A, Awaisu M, Abdulaziz MM, Lawal AT, Bello A. Acute urinary tract infection in patients with underlying benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Pan African Medical Journal* [Internet]. 1 de maio de 2020; 36:1–9. Disponível em: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/36/169/full>
93. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Saliba W. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. fevereiro de 2015; 8:129–36. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25759592>
94. Type 2 Diabetes [Internet]. 2023 [citado 29 de novembro 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/type2.html>
95. Justiz Vaillant AA, Qurie A. Interleukin [Internet]. *StatPearls*. 2023 [citado 29 de novembro de 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377040>
96. Autonomic Neuropathy [Internet]. 2018 [citado 29 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/nerve-damage-diabetic-neuropathies/autonomic-neuropathy>
97. Bagdade JD, Stewart M, Walters E. Impaired Granulocyte Adherence: A Reversible Defect in Host Defense in Patients with Poorly Controlled Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 1 de junho de 1978;27(6):677–81. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/27/6/677/4450/Impaired-Granulocyte-Adherence-A-Reversible-Defect>
98. He K, Hu Y, Shi JC, Zhu YQ, Mao XM. Prevalence, risk factors and microorganisms of urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective study in China. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 26 de fevereiro de 2018; Volume 14:403–8. Disponível em: <https://www.dovepress.com/prevalence-risk-factors-and-microorganisms-of-urinary-tract-infections-peer-reviewed-article-TCRM>

99. Golbidi S, Laher I. Bladder Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Front Pharmacol* [Internet]. 2010;1. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2010.00136/abstract>
100. Saliba W, Nitzan O, Chazan B, Elias M. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 26 de fevereiro de 2015; 8:129. Disponível em: <http://www.dovepress.com/urinary-tract-infections-in-patients-with-type-2-diabetes-mellitus-rev-peer-reviewed-article-DMSO>
101. Amodeo G, Bugada D, Franchi S, Moschetti G, Grimaldi S, Panerai A, et al. Immune function after major surgical interventions: the effect of postoperative pain treatment. *J Pain Res* [Internet]. julho de 2018; Volume 11:1297–305. Disponível em: <https://www.dovepress.com/immune-function-after-major-surgical-interventions-the-effect-of-posto-peer-reviewed-article-JPR>
102. Jafarzadeh A, Hadavi M, Hassanshahi G, Rezaeian M, Vazirinejad R. General Anesthetics on Immune System Cytokines: A Narrative Review Article. *Anesth Pain Med* [Internet]. 5 de julho de 2020;10(4):1–8. Disponível em: <https://brieflands.com/articles/aapm-103033.html>
103. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Miyazaki M. Immunosuppression following surgical and traumatic injury. *Surg Today* [Internet]. 26 de setembro de 2010;40(9):793–808. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00595-010-4323-z>
104. Ramos-Castaneda JA, Ruano-Ravina A, Munoz-Price LS, Toro-Bermúdez R, Ruiz-Londoño D, Segura-Cardona AM, et al. Risk of infection in patients undergoing urologic surgery based on the presence of asymptomatic bacteriuria: A prospective study. *Am J Infect Control* [Internet]. 1 de dezembro de 2019;47(12):1474–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655319306558>
105. Feld LG, Mattoo TK. Urinary Tract Infections and Vesicoureteral Reflux in Infants and Children. *Pediatr Rev* [Internet]. 1 de novembro de 2010;31(11):451–63. Disponível em: <http://pedsinreview.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/pir.31-11-451>
106. Storme O, Tirán Saucedo J, Garcia-Mora A, Dehesa-Dávila M, Naber KG. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Ther Adv Urol* [Internet]. 2 de janeiro de 2019; 11:175628721881438. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756287218814382>
107. Hamid R, Losco G. Pelvic Organ Prolapse-Associated Cystitis. *Curr Bladder Dysfunct Rep* [Internet]. 25 de setembro de 2014;9(3):175–80. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11884-014-0249-4>
108. Mor G, Cardenas I. Review Article: The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *American Journal of Reproductive Immunology* [Internet]. 10 de Junho de 2010;63(6):425–33. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x>

109. Bhatia P, Chhabra S. Physiological and anatomical changes of pregnancy: Implications for anaesthesia. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2018;62(9):651. Disponível em: [https://journals.lww.com/10.4103/ija.IJA\\_458\\_18](https://journals.lww.com/10.4103/ija.IJA_458_18)
110. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr* [Internet]. 18 de maio de 2016;27(2):89–94. Disponível em: [http://cvja.co.za/onlinejournal/vol27/vol27\\_issue2/#35/z](http://cvja.co.za/onlinejournal/vol27/vol27_issue2/#35/z)
111. Habak PJ, Griggs, Jr RP. Urinary Tract Infection in Pregnancy [Internet]. *StatPearls*. 2023 [citado 29 de novembro de 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11512502>
112. Urinary Tract Infections in Pregnancy Treatment & Management [Internet]. [citado 30 de novembro de 2023]. Disponível em: [https://emedicine.medscape.com/article/452604-treatment?reg=1&icd=login\\_success\\_gg\\_match\\_norm&form=fpf](https://emedicine.medscape.com/article/452604-treatment?reg=1&icd=login_success_gg_match_norm&form=fpf)
113. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. State of the art paper Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Archives of Medical Science* [Internet]. 1 de fevereiro de 2015;1(1):67–77. Disponível em: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/aoms.2013.39202>
114. Glaser AP, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Urologic Clinics of North America* [Internet]. 1 de novembro de 2015;42(4):547–60. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0094014315000452>
115. Umeh CC, Okobi OE, Olawoye OI, Agu C, Koko J, Okoeguale J. Pyelonephritis in Pregnancy From the Lens of an Underserved Community. *Cureus* [Internet]. 11 de setembro de 2022; Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/110021-pyelonephritis-in-pregnancy-from-the-lens-of-an-underserved-community>
116. McKibben MJ, Seed P, Ross SS, Borawski KM. Urinary Tract Infection and Neurogenic Bladder. *Urologic Clinics of North America* [Internet]. 1 de novembro de 2015;42(4):527–36. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0094014315000476>
117. Aggarwal N, Lotfollahzadeh S. Recurrent Urinary Tract Infections [Internet]. *StatPearls*. 2023 [citado 29 de novembro de 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25410372>
118. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women. *J Infect Dis* [Internet]. outubro de 2000;182(4):1177–82. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/315827>
119. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 1 de janeiro de 2000;30(1):152–6. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/313596>

120. Solh T, Thomas R, Roman C. Current Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections. *Physician Assist Clin* [Internet]. 1 de abril de 2017;2(2):191–205. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S240579911630144X>
121. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. outubro de 2002;14(5):537–43. Disponível em: <http://journals.lww.com/00001703-200210000-00016>
122. Scott P, Sohail M, Cavill S. Urination needs and practices away from home: where do women go? 2017.
123. Bauer RM, Huebner W. Gender differences in bladder control: from babies to elderly. *World J Urol* [Internet]. 24 de outubro de 2013;31(5):1081–5. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00345-013-1132-1>
124. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A Prospective Study of Risk Factors for Symptomatic Urinary Tract Infection in Young Women. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 15 de agosto de 1996;335(7):468–74. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199608153350703>
125. STROM BL. Sexual Activity, Contraceptive Use, and Other Risk Factors for Symptomatic and Asymptomatic Bacteriuria. *Ann Intern Med* [Internet]. 1 de dezembro de 1987;107(6):816. Disponível em: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-107-6-816>
126. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse. *Am J Public Health* [Internet]. novembro de 1985;75(11):1308–13. Disponível em: <https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.75.11.1308>
127. Foxman B, Chi JW. Health behavior and urinary tract infection in college-aged women. *J Clin Epidemiol* [Internet]. janeiro de 1990;43(4):329–37. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/089543569090119A>
128. Foxman B, Geiger AM, Palin K, Gillespie B, Koopman JS. First-Time Urinary Tract Infection and Sexual Behavior. *Epidemiology* [Internet]. março de 1995;6(2):162–8. Disponível em: <http://journals.lww.com/00001648-199503000-00013>
129. Fihn SD, Boyko EJ, Normand EH, Chen CL, Grafton JR, Hunt M, et al. Association between Use of Spermicide-coated Condoms and Escherichia coli Urinary Tract infection in Young Women. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1 de setembro de 1996;144(5):512–20. Disponível em: <https://academic.oup.com/aje/article-lookup/doi/10.1093/oxfordjournals.aje.a008958>
130. Zhu M, Wang S, Zhu Y, Wang Z, Zhao M, Chen D, et al. Behavioral and dietary risk factors of recurrent urinary tract infection in Chinese postmenopausal women: a case–control study. *Journal of International Medical Research* [Internet]. 16 de

- março de 2020;48(3):030006051988944. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300060519889448>
131. Mishra B, Srivastava R, Agarwal J, Srivastava S, Pandey A. Behavioral and psychosocial risk factors associated with first and recurrent cystitis in Indian women: A case-control study. *Indian Journal of Community Medicine* [Internet]. 1 de janeiro de 2016;41(1):27. Disponível em: <http://www.ijcm.org.in/text.asp?2016/41/1/27/170962>
  132. Cabeças T. Tratamento da cistite não complicada na mulher [Internet]. 2023 [citado 3 de dezembro de 2023]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2023/\\_www/e\\_pub/cim\\_e\\_publicacoes\\_cistite\\_final.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2023/_www/e_pub/cim_e_publicacoes_cistite_final.pdf)
  133. Aggarwal N, Lotfollahzadeh S. Recurrent Urinary Tract Infections [Internet]. *StatPearls*. 2023 [citado 30 de novembro de 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25410372>
  134. Zaffanello M, Malerba G, Cataldi L, Antoniazzi F, Franchini M, Monti E, et al. Genetic Risk for Recurrent Urinary Tract Infections in Humans: A Systematic Review. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2010; 2010:1–9. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2010/321082/>
  135. Marshall HC, Ferguson RA, Nimmo MA. Human resting extracellular heat shock protein 72 concentration decreases during the initial adaptation to exercise in a hot, humid environment. *Cell Stress Chaperones* [Internet]. 2006;11(2):129. Disponível em: <http://cest.allenpress.com/perlserv/?request=get-abstract&doi=10.1379%2FCSC-158R.1>
  136. Karoly E, Fekete A, Banki NF, Szebeni B, Vannay A, Szabo AJ, et al. Heat Shock Protein 72 (HSPA1B) Gene Polymorphism and Toll-Like Receptor (TLR) 4 Mutation Are Associated with Increased Risk of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatr Res* [Internet]. março de 2007;61(3):371–4. Disponível em: <https://www.nature.com/doifinder/10.1203/pdr.0b013e318030d1f4>
  137. Hawn TR, Scholes D, Wang H, Li SS, Stapleton AE, Janer M, et al. Genetic Variation of the Human Urinary Tract Innate Immune Response and Asymptomatic Bacteriuria in Women. Unutmaz D, editor. *PLoS One* [Internet]. 15 de dezembro de 2009;4(12): e8300. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0008300>
  138. Hawn TR, Scholes D, Li SS, Wang H, Yang Y, Roberts PL, et al. Toll-Like Receptor Polymorphisms and Susceptibility to Urinary Tract Infections in Adult Women. Tailleux L, editor. *PLoS One* [Internet]. 22 de Junho de 2009;4(6):e5990. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0005990>
  139. Yim HE, Bae IS, Yoo KH, Hong YS, Lee JW. Genetic Control of VEGF and TGF- $\beta$ 1 Gene Polymorphisms in Childhood Urinary Tract Infection and Vesicoureteral Reflux. *Pediatr Res* [Internet]. Agosto de 2007;62(2):183–7. Disponível em: <https://www.nature.com/doifinder/10.1203/PDR.0b013e31809871f1>

140. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Vriese AS. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int* [Internet]. 30 de junho de 2004;65(6):2003–17. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815499466>
141. Farmaki E, Papachristou F, Winn RM, Karatzas N, Sotiriou J, Roilides E. Transforming growth factor- $\beta$ 1 in the urine of young children with urinary tract infection. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 15 de fevereiro de 2005;20(2):180–3. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00467-004-1705-8>
142. Bent S. Does This Woman Have an Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection? *JAMA* [Internet]. 22 de maio de 2002;287(20):2701. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.287.20.2701>
143. Chu CM, Lowder JL. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1 de julho de 2018;219(1):40–51. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937817328053>
144. Lane DR, Takhar SS. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection and Pyelonephritis. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. Agosto de 2011;29(3):539–52. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733862711000356>
145. Foley KF, Boccuzzi L. Urine Calcium: Laboratory Measurement and Clinical Utility. *Lab Med* [Internet]. novembro de 2010;41(11):683–6. Disponível em: <https://academic.oup.com/labmed/article-lookup/doi/10.1309/LM9SO94ZNBHEDNTM>
146. Norrby SR. Approach to the Patient with Urinary Tract Infection. Em: *Goldman's Cecil Medicine* [Internet]. Elsevier; 2012. p. 1791–6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978143771604700292X>
147. Direção-Geral da Saúde. Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). 2011 [citado 30 de novembro de 2023]; Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/terapeutica-de-infeco-es-do-aparelho-urinario-comunidade.pdf>
148. Kolman KB. Cystitis and Pyelonephritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice* [Internet]. 1 de junho de 2019;46(2):191–202. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009545431930003X>
149. Li R, Leslie SW. Cystitis [Internet]. *StatPearls*. 2023 [citado 30 de novembro de 2023]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30793386>
150. Wise GJ, Schlegel PN. Sterile Pyuria. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 12 de março de 2015;372(11):1048–54. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1410052>
151. Bellazreg F, Abid M, Lasfar N Ben, Hattab Z, Hachfi W, Letaief A. Diagnostic value of dipstick test in adult symptomatic urinary tract infections: results of a cross-sectional Tunisian study. *Pan African Medical Journal* [Internet]. 2019;33.

- Disponível em: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/33/131/full/>
152. Devillé WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol* [Internet]. 2 de dezembro de 2004;4(1):4. Disponível em: <http://bmcurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2490-4-4>
  153. Solh T, Thomas R, Roman C. Current Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections. *Physician Assist Clin* [Internet]. 1 de abril de 2017;2(2):191–205. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S240579911630144X>
  154. Bono MJ, Leslie SW, Reygaert WC, Doerr C. Uncomplicated Urinary Tract Infections (Nursing). 2023.
  155. Bono MJ, Leslie SW, Reygaert WC. Uncomplicated Urinary Tract Infections. 2023.
  156. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary Tract Infections in Older Women. *JAMA* [Internet]. 26 de fevereiro de 2014;311(8):844. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.303>
  157. Belyayeva M, Jeong JM. Acute Pyelonephritis. 2023.
  158. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 1 de março de 2005;40(5):643–54. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/40/5/643/363229>
  159. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *JAMA* [Internet]. 24 de setembro de 2019;322(12):1188. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2751726>
  160. Wiley Z, Jacob JT, Burd EM. Targeting Asymptomatic Bacteriuria in Antimicrobial Stewardship: the role of the Microbiology Laboratory. McAdam AJ, editor. *J Clin Microbiol* [Internet]. 23 de abril de 2020;58(5). Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00518-18>
  161. Tencer J. Asymptomatic Bacteriuria—A Long-Term Study. *Scand J Urol Nephrol* [Internet]. 1 de janeiro de 1988;22(1):31–4. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365599.1988.11690380>
  162. Resumo das Características do Medicamento - Fosfomicina.
  163. Ford N, Shubber Z, Jao J, Abrams EJ, Frigati L, Mofenson L. Safety of Cotrimoxazole in Pregnancy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* [Internet]. 15 de agosto de 2014;66(5):512–21. Disponível em: <https://journals.lww.com/00126334-201408150-00008>

164. Thyagarajan B, Deshpande SS. Cotrimoxazole and neonatal kernicterus: a review. *Drug Chem Toxicol* [Internet]. 7 de abril de 2014;37(2):121–9. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/01480545.2013.834349>
165. Wadsworth SJ, Suh B. In vitro displacement of bilirubin by antibiotics and 2-hydroxybenzoylglycine in newborns. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. outubro de 1988;32(10):1571–5. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.32.10.1571>
166. Resumo das Características do Medicamento - Cotrimoxazol.
167. Goldberg O, Koren G, Landau D, Lunenfeld E, Matok I, Levy A. Exposure to Nitrofurantoin During the First Trimester of Pregnancy and the Risk for Major Malformations. *The Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 20 de setembro de 2013;53(9):991–5. Disponível em: <https://accpl.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.139>
168. Resumo das Características do Medicamento - Furadantina MC®.
169. Pfau A, Sacks TG. Effective Prophylaxis for Recurrent Urinary Tract Infections during Pregnancy. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 1 de abril de 1992;14(4):810–4. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/clinids/14.4.810>
170. Schneeberger C, Geerlings SE, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 26 de julho de 2015;2015(7). Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009279.pub3>
171. Chin TL, McNulty C, Beck C, MacGowan A. Antimicrobial resistance surveillance in urinary tract infections in primary care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 1 de outubro de 2016;71(10):2723–8. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkw223>
172. Paterson DL. “Collateral Damage” from Cephalosporin or Quinolone Antibiotic Therapy. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 15 de maio de 2004;38(Supplement\_4): S341–5. Disponível em: [http://academic.oup.com/cid/article/38/Supplement\\_4/S341/281545/Collateral-Damage-from-Cephalosporin-or-Quinolone](http://academic.oup.com/cid/article/38/Supplement_4/S341/281545/Collateral-Damage-from-Cephalosporin-or-Quinolone)
173. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 1 de Março de 2011;52(5): e103–20. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/52/5/e103/388285>
174. Hooton TM. Uncomplicated Urinary Tract Infection. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 15 de março de 2012;366(11):1028–37. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMcp1104429>

175. Barea BM, Veeratterapillay R, Harding C. Nonantibiotic treatments for urinary cystitis: an update. *Curr Opin Urol* [Internet]. 1 de novembro de 2020;30(6):845–52. Disponível em: <https://journals.lww.com/10.1097/MOU.0000000000000821>
176. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomicin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 23 de dezembro de 2015;351:h6544. Disponível em: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.h6544>
177. Duane S, Beatty P, Murphy A, Vellinga A. Exploring Experiences of Delayed Prescribing and Symptomatic Treatment for Urinary Tract Infections among General Practitioners and Patients in Ambulatory Care: A Qualitative Study. *Antibiotics* [Internet]. 15 de agosto de 2016;5(3):27. Disponível em: <http://www.mdpi.com/2079-6382/5/3/27>
178. Knottnerus BJ, Geerlings SE, Moll van Charante EP, ter Riet G. Women with symptoms of uncomplicated urinary tract infection are often willing to delay antibiotic treatment: a prospective cohort study. *BMC Fam Pract* [Internet]. 31 de dezembro de 2013;14(1):71. Disponível em: <https://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-14-71>
179. Novelli A, Rosi E. Pharmacological properties of oral antibiotics for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Journal of Chemotherapy* [Internet]. 22 de dezembro de 2017;29(sup1):10–8. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1120009X.2017.1380357>
180. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. *Farmacologia Ilustrada Karen Whalen*. 2016.
181. Resumo das Caraterísticas do Medicamento - Pivmecilinam.
182. Felgueiras M, Alves V. Mecillinam: A Possible Alternative Option for Non-Complicated Urinary Tract Infections Treatment Caused by Enterobacteriales. *Acta Med Port* [Internet]. 11 de julho de 2023;36(9):607–8. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/19385>
183. Resumo das Caraterísticas do Medicamento - Levofloxacina.
184. Resumo das Caraterísticas do Medicamento - Norfloxacina.
185. Resumo das Caraterísticas do Medicamento - Ofloxacina.
186. Resumo das Caraterísticas do Medicamento - Ciprofloxacina 250mg.
187. Resumo das Caraterísticas do Medicamento - Ciprofloxacina 500mg.
188. Resumo das Caraterísticas do Medicamento - Ciprofloxacina 1000mg.
189. Resumo das Caraterísticas do Medicamento - Ciprofloxacina 400mg em 200ml IV.
190. Resumo das Caraterísticas do Medicamento - Levofloxacina 500mg em 100ml IV.

191. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJV. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol* [Internet]. agosto de 2014;22(8):438–45. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966842X14000894>
192. Medicines Agency E. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics [Internet]. Disponível em: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
193. Resumo das Características do Medicamento - Colistina.
194. Resumo das Características do Medicamento - Tigeciclina.
195. van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations. Saravolatz LD, editor. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 15 de julho de 2016;63(2):234–41. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/ciw243>
196. Resumo das Características do Medicamento - Ceftazidima/Avibactam.
197. Resumo das Características do Medicamento - Ceftolozano/Tazobactam.
198. Polimixinas - conclusão da revisão de segurança.
199. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Lobel B, et al. *Orientações sobre Infecções Urológicas*. 2009.
200. How can you help your patients with an uncomplicated UTI? [Internet]. 2021 [citado 30 de novembro de 2023]. Disponível em: [https://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/education-practice-resources/Uncomplicated\\_UTI.pdf](https://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/education-practice-resources/Uncomplicated_UTI.pdf)
201. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance—non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 26 de outubro de 2019;300(4):821–8. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-019-05256-z>
202. Wagenlehner F, Nicolle L, Bartoletti R, Gales AC, Grigoryan L, Huang H, et al. A global perspective on improving patient care in uncomplicated urinary tract infection: expert consensus and practical guidance. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 1 de março de 2022; 28:18–29. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716521002599>
203. *Clostridium difficile* [Internet]. 2023 [citado 30 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/infections-and-poisoning/clostridium-difficile/>
204. Czepiel J, Drózdź M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* [Internet]. 3 de julho de 2019;38(7):1211–21. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-019-03539-6>

205. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clinical Nutrition* [Internet]. 1 de junho de 2022;41(6):1357–424. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561422000668>
206. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Journal of the Canadian Urological Association*. outubro de 2011;5(5):316–22.
207. Nickel JC. Recurrent uncomplicated urinary tract infections: can young women diagnose and treat themselves? *Rev Urol* [Internet]. 2002;4(1):50–1. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985655>
208. Farmacêutica A, Cápsulas SA. URO-VAXOM ®.
209. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. [citado 1 de dezembro de 2023]; Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial%20resistance%20surveillance%20in%20Europe%202023%20-%202021%20data.pdf>
210. Curto C, Rosendo I, Santiago L. Perfil de Sensibilidade aos Antibióticos na Infecção Urinária em Ambulatório no Distrito de Coimbra: Um Estudo Transversal. *Acta Med Port* [Internet]. 2 de setembro de 2019;32(9):568–75. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/10862>
211. Urban-Chmiel R, Marek A, Stępień-Pyśniak D, Wieczorek K, Dec M, Nowaczek A, et al. Antibiotic Resistance in Bacteria—A Review. *Antibiotics* [Internet]. 9 de agosto de 2022;11(8):1079. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/8/1079>
212. Tavares IVB, Sá AB. Perfil de prescrição de antimicrobianos para as infecções do tracto urinário nos cuidados de saúde primários. 2014 [citado 1 de dezembro de 2023]; Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/11033>
213. Polianciuc SI, Gurzău AE, Kiss B, Ștefan MG, Loghin F. Antibiotics in the environment: causes and consequences. *Med Pharm Rep* [Internet]. 29 de julho de 2020;93(3):231–40. Disponível em: <https://medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/1742>
214. Kraemer SA, Ramachandran A, Perron GG. Antibiotic Pollution in the Environment: From Microbial Ecology to Public Policy. *Microorganisms* [Internet]. 22 de junho de 2019;7(6):180. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/7/6/180>
215. Woolhouse M, Ward M, Van Bunnik B, Farrar J. Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2015;370(1670).
216. Rossignoli A, Clavenna A, Bonati M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000–

2005. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 8 de novembro de 2007;63(12):1099–106. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-007-0376-3>
217. Grigoryan L, Burgerhof JGM, Degener JE, Deschepper R, Lundborg CS, Monnet DL, et al. Attitudes, beliefs and knowledge concerning antibiotic use and self-medication: A comparative European study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. novembro de 2007;16(11):1234–43.
218. Grigoryan L, Burgerhof JGM, Degener JE, Deschepper R, Lundborg CS, Monnet DL, et al. Determinants of self-medication with antibiotics in Europe: the impact of beliefs, country wealth and the healthcare system. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 6 de março de 2008;61(5):1172–9. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkn054>
219. Jelinski S, Parfrey P, Hutchinson J. Antibiotic utilisation in community practices: guideline concurrence and prescription necessity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. maio de 2005;14(5):319–26. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.1007>
220. Campos J, Ferech M, Lázaro E, de Abajo F, Oteo J, Stephens P, et al. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 1 de setembro de 2007;60(3):698–701. Disponível em: <http://academic.oup.com/jac/article/60/3/698/735299/Surveillance-of-outpatient-antibiotic-consumption>
221. Orero A, Navarro A, López S, Olmo V, González J, Prieto J. Conocimiento y actitud de los médicos de atención primaria en el tratamiento de las infecciones comunitarias [Internet]. Vol. 20, Septiembre. 2007 [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: [https://www.academia.edu/es/17751154/Conocimiento\\_y\\_actitud\\_de\\_los\\_m%C3%A9dicos\\_de\\_atenci%C3%B3n\\_primaria\\_en\\_el\\_tratamiento\\_de\\_las\\_infecciones\\_comunitarias](https://www.academia.edu/es/17751154/Conocimiento_y_actitud_de_los_m%C3%A9dicos_de_atenci%C3%B3n_primaria_en_el_tratamiento_de_las_infecciones_comunitarias)
222. International Federation of Pharmaceutical - Rethinking the way we fight bacteria [Internet]. 2023 [citado 3 de dezembro de 2023]. Disponível em: [https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2023/01/i2023\\_IFPMA\\_Rethinking\\_the\\_way\\_we\\_fight\\_bacteria\\_April2015\\_FINAL.pdf](https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2023/01/i2023_IFPMA_Rethinking_the_way_we_fight_bacteria_April2015_FINAL.pdf)
223. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data. [citado 1 de dezembro de 2023]; Disponível em: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289058537>
224. Ramalhinho I, Cabrita J, Ribeirinho M, Vieira I. Evolução do consumo de antibióticos em Portugal Continental (2000-2007) [Internet]. 2010 [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Evolu%C3%A7%C3%A3o\\_Consumo\\_Ab\\_Portugal.pdf/e011e1b0-31a3-49d9-9565-62dad6a8a270](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Evolu%C3%A7%C3%A3o_Consumo_Ab_Portugal.pdf/e011e1b0-31a3-49d9-9565-62dad6a8a270)

225. Organização Mundial da Saúde. Antimicrobial Resistance - Report on Surveillance [Internet]. 2014 [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748\\_eng.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1)
226. Recomendação do Conselho - Sobre a intensificação das ações da UE para combater a resistência aos antimicrobianos no âmbito da abordagem Uma Só Saúde. [citado 1 de dezembro de 2023]; Disponível em: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023H0622\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023H0622(01))
227. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR) CONTENTS [Internet]. Disponível em: <http://www.who.int/entity/drugresistance/documents/surveillancereport/en/index.html>
228. Ten threats to global health in 2019 [Internet]. [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
229. HEALTH UNION: Identifying top 3 priority health threats [Internet]. [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-07/hera\\_factsheet\\_health-threat\\_mcm.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-07/hera_factsheet_health-threat_mcm.pdf)
230. DiazGranados CA, Zimmer SM, Mitchel K, Jernigan JA. Comparison of Mortality Associated with Vancomycin-Resistant and Vancomycin-Susceptible Enterococcal Bloodstream Infections: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 1 de agosto de 2005;41(3):327–33. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/430909>
231. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO·SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. Janeiro de 2012 [citado 1 de dezembro de 2023];39(1):45–51. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857911003761>
232. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Kudva IT, Zhang Q, editores. *Microbiol Spectr* [Internet]. 25 de março de 2016;4(2). Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>
233. Infecções por bactérias resistentes originam 1160 mortes por ano em Portugal. 2021 [citado 1 de dezembro de 2023]; Disponível em: <https://www.publico.pt/2021/11/18/sociedade/noticia/infeccoes-bacterias-resistentes-originam-1160-mortes-ano-portugal-1985423>
234. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) Annual Epidemiological Report for 2021 [Internet]. 2022 [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net\\_AER\\_2021\\_final-rev.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net_AER_2021_final-rev.pdf)
235. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) Annual Epidemiological Report for 2020 [Internet]. 2021 [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em:

- <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net%20AER-2020-Antimicrobial-consumption-in-the-EU-EEA.pdf>
236. Ecdc. Antimicrobial consumption in the EU and EEA: Annual Epidemiological Report 2019 [Internet]. 2020 [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-in-the-EU-Annual-Epidemiological-Report-2019.pdf>
  237. Antimicrobial consumption in the EU/EEA - Annual epidemiological report for 2018 [Internet]. 2019 [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>
  238. ESAC-European Surveillance of Antimicrobial Consumption European Surveillance of Antimicrobial Consumption Management Report [Internet]. 2009 [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/publications-documents/Documents/ESAC-Net-archive-Esac\\_3\\_final\\_report.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/publications-documents/Documents/ESAC-Net-archive-Esac_3_final_report.pdf)
  239. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) AER for 2021 [Internet]. [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net\\_AER\\_2021\\_final-rev.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net_AER_2021_final-rev.pdf)
  240. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of Escherichia coli from community-acquired urinary tract infections in Europe: The ECO·SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents*. janeiro de 2012;39(1):45–51.
  241. Yalew ST. Review on Antibiotic Resistance: Resistance Mechanisms, Methods of Detection and Its Controlling Strategies. *Biomed J Sci Tech Res* [Internet]. 24 de janeiro de 2020;24(5). Disponível em: <https://biomedres.us/fulltexts/BJSTR.MS.ID.004121.php>
  242. Chancey ST, Zähner D, Stephens DS. Acquired inducible antimicrobial resistance in Gram-positive bacteria. *Future Microbiol* [Internet]. agosto de 2012;7(8):959–78. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb.12.63>
  243. Cox G, Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: Mechanisms, origins, challenges and solutions. *International Journal of Medical Microbiology* [Internet]. Agosto de 2013;303(6–7):287–92. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438422113000246>
  244. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol* [Internet]. março de 2014;11(1):33–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S174067491400002X>
  245. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Vol. 13, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 42–51.

246. Blair JM, Richmond GE, Piddock LJ. Multidrug efflux pumps in Gram-negative bacteria and their role in antibiotic resistance. *Future Microbiol* [Internet]. 1 de outubro de 2014;9(10):1165–77. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb.14.66>
247. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Hye Park C, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med* [Internet]. 20 de janeiro de 2006;12(1):83–8. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm1347>
248. Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resistance Updates* [Internet]. Dezembro de 2010;13(6):151–71. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368764610000385>
249. Beceiro A, Tomás M, Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? *Clin Microbiol Rev* [Internet]. Abril de 2013;26(2):185–230. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00059-12>
250. Hawkey PM. Mechanisms of quinolone action and microbial response. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 1 de maio de 2003;51(90001):29–35. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkg207>
251. Vedantam G, Guay GG, Austria NE, Doktor SZ, Nichols BP. Characterization of Mutations Contributing to Sulfathiazole Resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. janeiro de 1998;42(1):88–93. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.42.1.88>
252. Huovinen P, Sundström L, Swedberg G, Sköld O. Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. fevereiro de 1995;39(2):279–89. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.39.2.279>
253. KUMAR A, SCHWEIZER H. Bacterial resistance to antibiotics: Active efflux and reduced uptake. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 29 de julho de 2005;57(10):1486–513. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X05001006>
254. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. Vol. 12, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Expert Reviews Ltd.; 2014. p. 1221–36.
255. Ali J, Rafiq QA, Ratcliffe E. Antimicrobial resistance mechanisms and potential synthetic treatments. *Future Sci OA* [Internet]. 1 de Abril de 2018;4(4):FSO290. Disponível em: <https://www.future-science.com/doi/10.4155/fsoa-2017-0109>
256. Martinez JL, Baquero F. Mutation Frequencies and Antibiotic Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. julho de 2000;44(7):1771–7. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.44.7.1771-1777.2000>

257. How Antibiotic Resistance Moves Directly Germ to Germ [Internet]. 2022 [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/How-AR-Moves-508.pdf>
258. Van Acker H, Van Dijck P, Coenye T. Molecular mechanisms of antimicrobial tolerance and resistance in bacterial and fungal biofilms. *Trends Microbiol* [Internet]. junho de 2014;22(6):326–33. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0966842X14000249>
259. Soto SM. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm. *Virulence* [Internet]. 27 de abril de 2013;4(3):223–9. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/viru.23724>
260. Mah TF. Biofilm-specific antibiotic resistance. *Future Microbiol* [Internet]. setembro de 2012;7(9):1061–72. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb.12.76>
261. Srinivasan R, Santhakumari S, Poonguzhali P, Geetha M, Dyavaiah M, Xiangmin L. Bacterial Biofilm Inhibition: A Focused Review on Recent Therapeutic Strategies for Combating the Biofilm Mediated Infections. *Front Microbiol* [Internet]. 12 de maio de 2021;12. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.676458/full>
262. KAHLMETER G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECOaSENS study. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 1 de outubro de 2003;22(SUPPL. 2):49–52. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857903002292>
263. Tome a atitude certa [Internet]. [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.pfizer.pt/a-sua-saude/doencas-infecciosas/resistencia-aos-antibioticos>
264. Antimicrobial resistance [Internet]. 2023 [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
265. Direção-Geral da Saúde. Precauções Básicas do Controlo da Infecção. 2013 [citado 1 de dezembro de 2023]; Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/10/precaucoes-basicas-do-controlo-da-infecao-pbci.pdf>
266. Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e da Resistência aos Antimicrobianos. Precauções Básicas do Controlo da Infecção [Internet]. 2022 [citado 1 de dezembro de 2023]. Disponível em: [https://www.chln.min-saude.pt/images/k2/attachments/GCLPPCIRA/norma\\_7/NORMA\\_n7\\_Precacoes\\_Basicas\\_de\\_Controlo\\_de\\_Infecao.pdf](https://www.chln.min-saude.pt/images/k2/attachments/GCLPPCIRA/norma_7/NORMA_n7_Precacoes_Basicas_de_Controlo_de_Infecao.pdf)
267. Peiffer-Smadja N, Allison R, Jones LF, Holmes A, Patel P, Lecky DM, et al. Preventing and Managing Urinary Tract Infections: Enhancing the Role of Community Pharmacists—A Mixed Methods Study. *Antibiotics* [Internet]. 7 de

- setembro de 2020;9(9):583. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/9/583>
268. Fighting antimicrobial resistance [Internet]. 2015 [citado 3 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.fip.org/file/163>
269. Netthong R, Kane R, Ahmadi K. Antimicrobial Resistance and Community Pharmacists' Perspective in Thailand: A Mixed Methods Survey Using Appreciative Inquiry Theory. *Antibiotics* [Internet]. 27 de janeiro de 2022;11(2):161. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/2/161>
270. Farris KB, Fernandez-Llimos F, Benrimoj S (Charlie). Pharmaceutical Care in Community Pharmacies: Practice and Research from Around the World. *Annals of Pharmacotherapy* [Internet]. 1 de setembro de 2005;39(9):1539–41. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1G049>
271. A Farmácia Comunitária [Internet]. [citado 3 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
272. Beahm NP, Nicolle LE, Bursey A, Smyth DJ, Tsuyuki RT. The assessment and management of urinary tract infections in adults: Guidelines for pharmacists. *Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada* [Internet]. 31 de setembro de 2017;150(5):298–305. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1715163517723036>
273. Beahm NP, Smyth DJ, Tsuyuki RT. Outcomes of Urinary Tract Infection Management by Pharmacists (R<sub>x</sub> OUTMAP): A study of pharmacist prescribing and care in patients with uncomplicated urinary tract infections in the community. *Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada* [Internet]. 3 de setembro de 2018;151(5):305–14. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1715163518781175>
274. Managing uncomplicated cystitis (Urinary Tract Infection) [Internet]. [citado 3 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://my.psa.org.au/s/training-plan/a110o00000JPST0AAP/managing-uncomplicated-cystitis-urinary-tract-infection-qld-nsw-and-wa>
275. Ourghanlian C, Lapidus N, Antignac M, Fernandez C, Dumartin C, Hindlet P. Pharmacists' role in antimicrobial stewardship and relationship with antibiotic consumption in hospitals: An observational multicentre study. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 1 de Março de 2020;20:131–4. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716519301754>
276. Antimicrobial stewardship: start smart then focus [Internet]. 2023 [citado 3 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-stewardship-start-smart-then-focus>

277. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. Outubro de 2005;18(4):638–56. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.18.4.638-656.2005>
278. Lai WM, Islahudin FH, Ambaras Khan R, Chong WW. Pharmacists' Perspectives of Their Roles in Antimicrobial Stewardship: A Qualitative Study among Hospital Pharmacists in Malaysia. *Antibiotics* [Internet]. 9 de fevereiro de 2022;11(2):219. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/2/219>
279. Llor C, Cots JM. The Sale of Antibiotics without Prescription in Pharmacies in Catalonia, Spain. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 15 de maio de 2009;48(10):1345–9. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/598183>
280. Carson M, Patrick D. “Do Bugs Need Drugs?” A community education program for the wise use of antibiotics. *Canada Communicable Disease Report* [Internet]. 18 de junho de 2015;41(S4):5–8. Disponível em: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/publicat/ccdr-rmtc/15vol41/dr-rm41s-4/assets/pdf/ccdrv41is4a02-eng.pdf>
281. Do Bugs Need Drugs? - A Community Program for Wise Use Of Antibiotics [Internet]. [citado 3 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://dobugsneeddrugs.org/>
282. Campanha apela para uso seguro de antibióticos para travar bactérias multirresistentes [Internet]. 2021 [citado 29 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://observador.pt/2021/02/08/campanha-apela-para-uso-seguro-de-antibioticos-para-travar-bacterias-multirresistentes/>
283. ANTIBIÓTICOS: NÃO TOME POR TUDO E POR NADA [Internet]. 2021 [citado 29 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.chts.min-saude.pt/noticias/antibioticos-nao-tome-por-tudo-e-por-nada/>
284. Charrois T, Rosenthal M, Tsuyuki RT. Stories from the Trenches: Experiences of Alberta Pharmacists in Obtaining Additional Prescribing Authority. *Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada* [Internet]. 1 de janeiro de 2012;145(1):30–4. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3821/1913-701X-145.1.30>
285. Prescribing for Minor Ailments – Full 19 Conditions [Internet]. [citado 3 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.opatoday.com/product/prescribing-for-minor-ailments-full-19-conditions/>
286. Minor Ailments: A Frontline Perspective with Kristen Watt [Internet]. [citado 3 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://www.opatoday.com/minor-ailments-a-frontline-perspective-with-kristen-watt/>
287. Ontario Pharmacists Can Now Assess and Treat Minor Ailments [Internet]. 2022 [citado 3 de dezembro de 2023]. Disponível em: <https://opatoday.com/ontario-pharmacists-can-now-assess-and-treat-minor-ailments/>

288. Bladder Infection (“UTI” or “Urinary Tract Infection”) Prescribing by Pharmacists - Frequently Asked Questions. [citado 3 de dezembro de 2023]; Disponível em: <https://members.skpharmacists.ca/wp-content/uploads/2023/04/Bladder-Infection-FAQ-2018.pdf>
289. Legislative Change in Quebec Gives Pharmacists Expanded Authorities. *Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada* [Internet]. 1 de janeiro de 2012 [citado 3 de dezembro de 2023];145(1):7–7. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.3821/1913-701X-145.1.7>
290. Alsabbagh MW, Houle SKD, Waite NM. The availability of pharmacists with Additional Prescribing Authorization in relation to the distribution of vulnerable populations - A cross-sectional study. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 1 de janeiro de 2020;16(1):84–9.
291. Stewart DC, George J, Bond CM, Diack HL, McCaig DJ, Cunningham S. Views of pharmacist prescribers, doctors and patients on pharmacist prescribing implementation. *International Journal of Pharmacy Practice* [Internet]. 1 de abril de 2009;17(2):89–94. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1211/ijpp/17.02.0003>
292. Hobson RJ, Sewell GJ. Supplementary prescribing by pharmacists in England. *American Journal of Health-System Pharmacy* [Internet]. 1 de fevereiro de 2006;63(3):244–53. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajhp/article/63/3/244/5134550>
293. Consultas com farmacêuticos: Como vai funcionar o novo serviço do sistema de saúde britânico [Internet]. 2024 [citado 29 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://visao.pt/actualidade/mundo/2024-01-30-consultas-com-farmaceuticos-como-vai-funcionar-o-novo-servico-do-sistema-de-saude-britanico/>
294. Pharmacy First [Internet]. [citado 6 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/primary-care/pharmacy/pharmacy-first/>
295. Can pharmacists prescribe medicines? [Internet]. 2023 [citado 29 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://fullfact.org/health/some-pharmacists-can-prescribe-already/>