ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Infecções urinárias na comunidade: estudo multicêntrico

Urinary infections in community: multicenter study

/ A. Narciso / A. Eusébio / F. Fonseca / A. Duarte

iMed.UL, Laboratório de Microbiologia, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

Correspondência:
Aida Duarte
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
Av. Prof. Gama Pinto
1649-003 Lisboa, Portugal
Telefone: 217946440
e-mail: aduarte@ff.ul.pt

/ Resumo

As infecções do tracto urinário são das infecções bacterianas mais comuns, na comunidade e no hospital. O objectivo deste estudo foi conhecer a etiologia da infecção urinária na comunidade em Portugal e a susceptibilidade aos antibióticos. Foram analisadas 1020 urinas, provenientes de dez laboratórios de análises clínicas, entre Fevereiro e Março de 2010. O perfil de susceptibilidade aos antibióticos foi obtido por método de difusão em meio Müeller-Hinton. Os genes *fimH*, *ecpA* e *papC* foram detectados por PCR. 87,45% das urinas pertenciam a mulheres. A maioria possuía idades superiores a 50 anos. *Escherichia coli* foi o microrganismo predominantemente isolado (69,71%). A amoxicilina foi o antibiótico com maior número de isolados resistentes (48,92%), seguido do trimetoprim/sulfametoxazole (28,39%) e da ciprofloxacina (18,17%) enquanto a fosfomicina foi o antibiótico com menor número de bactérias resistentes (3,87%). Dos factores de virulência de *E. coli*, *fimH* foi detectado em 79,41% dos isolados, *ecpA* em 82,94% e ambos simultaneamente em 49,41%. A resistência ao trimetoprim/sulfametoxazole e à ciprofloxacina tem aumentado, o que põe em causa o seu uso como terapêutica empírica de primeira linha. A antibioterapia empírica deverá ser baseada no conhecimento da etiologia local, assim como do perfil de susceptibilidade aos antibióticos em bactérias uropatogénicas.

Palavras-chave: Infecção urinária na comunidade, etiologia, susceptibilidade aos antibióticos, virulência

/ Abstract

Urinary tract infections are the most common bacterial infections, in the community and in the hospital. The aim of this study was to know the etiology of community-acquired urinary infection in Portugal and the antibiotic susceptibility of its main agents. A total of 1020 urines from ten community-serving clinical analysis laboratories were examined, between February and March 2010. The antibiotic susceptibility profile was tested through disk-diffusion method. fimH, ecpA and papC genes were detected through PCR. 87,45% of urines came from women. Most patients had over 50 years of age. Escherichia coli was the most

frequent etiological agent (69,71%). Amoxicillin was the antibiotic with the number of resistant isolates (48,92%), followed by trimethoprim/sulfamethoxazol (28,39%) and ciprofloxacin (18,17%), while fosfomycin had the lowest number of resistant bacteria (3,87%). Of the E. coli virulence factors assayed, fimH was detected in 79,41% of the isolates, ecpA in 82,94% and both simultaneously in 49,41%. Antibiotic resistance to trimethoprim/sulfamethoxazol and ciprofloxacin has been increasing, which undermines their use as first-line empirical therapeutic. The choice of adequate empirical antibiotherapy should be based on the knowledge of the local etiology as well as the antibiotic susceptibility profile of uropathogenic bacteria.

Key-words: *Community-acquired urinary infection, etiology antibiotic susceptibility, virulence.*

/ Introdução

As infecções do tracto urinário (ITU) são das infecções bacterianas mais comuns, quer na comunidade quer no hospital. Estas infecções são uma das principais causas de morbilidade, mortalidade e custos associados aos cuidados de saúde[1-3]. A complexidade desta patologia está associada a factores de risco do hospedeiro, nomeadamente anomalias estruturais ou funcionais do tracto genitorinário (tais como cálculos renais, bexiga neurogénica ou presença de cateteres uretrais) ou outras condições subjacentes que tornam subpopulações específicas mais susceptíveis a uma ITU, como grávidas, idosos, com diabetes, com esclerose múltipla ou com um sistema imunitário não competente. Um historial de recorrência de ITU também apresenta um risco para infecções subsequentes. As mulheres são o grupo mais afectado por ITUs adquiridas na comunidade devido à estrutura do seu aparelho genitourinário, principalmente mulheres jovens sexualmente activas, grávidas ou no período pós-menopausa[4, 5].

Escherichia coli é o agente etiológico mais frequentemente associado à ITU, sendo responsável por 70 a 95% dos casos, enquanto *Staphylococcus saprophyticus* é associado a 5-20% das infecções. Outras bactérias do grupo das *Enterobacteriaceae* também são agentes comuns, nomeadamente *Proteus* spp. e *Klebsiella* spp., assim como *Enterococcus* spp. entre as bactérias de Gram positivo[5, 6] A resistência aos antibióticos usados na terapêutica da ITU tem aumentado significativamente nos últimos anos, nomeadamente às quinolonas e ao trimetoprim/sulfametoxazole, diminuindo as opções de tratamento[7, 8].

E. coli tem ainda factores de virulência que lhe conferem uropatogenicidade, o que está relacionado com a elevada frequência deste microrganismo em relação a outros agentes etiológicos. A adesão e invasão do epitélio vesical estão associadas maioritariamente às adesinas fimbriais. Estas são essenciais para o estabelecimento inicial da infecção, permitindo a ascensão do microrganismo às vias urinárias superiores e levando à colonização do tracto urinário. Entre elas estão as fímbrias do tipo 1 (operão *fim*), as do tipo P (operão *pap*) e o pílus ECP (*E. coli* Common Pilus, gene *ecpA*)[9-11].

O estudo das infecções urinárias é importante, de modo a conhecer não só o perfil de susceptibilidade dos microrganismos mais frequentemente ligados a estas patologias, mas também os factores de risco associados à população afectada, permitindo ao clínico prescrever a terapêutica mais adequada.

Este estudo teve como objectivo principal conhecer a etiologia da infecção urinária da comunidade em Portugal e a resistência aos antibióticos dos agentes, e como objectivo secundário relacionar os factores de risco inerentes ao hospedeiro e às bactérias (factores de virulência) que permitem o estabelecimento de uma infecção urinária.

/ Materiais e Métodos

Amostras. Foram analisadas 1020 urinas, provenientes de 10 laboratórios de análises clínicas de prestação de serviços à comunidade em Portugal. As estirpes foram identificadas nos laboratórios de origem e posteriormente enviadas para o Laboratório de Microbiologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, entre Fevereiro e Março de 2010.

Susceptibilidade aos antibióticos. O estudo da susceptibilidade aos antibióticos foi efectuado pelo método de difusão em meio Müeller-Hinton, e interpretado de acordo com as normas CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*), com discos de amoxicilina (25µg), amoxicilina/ácido clavulânico (20/10µg), cefuroxima (30µg), ciprofloxacina (5µg), fosfomicina (50µg), nitrofurantoina (300µg) e trimetropim/sulfametoxazole (1,25/23,75µg).

Factores de risco inerentes ao hospedeiro. Foram compilados dados respeitantes à idade e sexo dos pacientes, assim como a factores de risco associados a infecções urinárias, como se estavam algaliados, acamados, grávidas ou possuíam diabetes e ocorrência de infecções urinárias no último ano.

Factores de risco inerentes às bactérias. A pesquisa de adesinas fimbriais foi efectuada em 170 estirpes de *Escherichia coli*. Os genes *fimH*, *ecpA* e *papC* foram detectados através de PCR usando primers e programas específicos e confirmados por sequenciação.

/ Resultados

Etiologia da infecção urinária

Escherichia coli foi o microrganismo predominantemente isolado, representando 64,71% (n=711) do total de infecções. Vários microrganismos da família das *Enterobacteriaceae* foram também identificados, com principal destaque para *Klebsiella* spp. e *Proteus* spp., assim como bactérias de Gram positivo *Staphylococcus saprophyticus* e *Streptococcus agalactiae* (Figura1).

Susceptibilidade aos antibióticos

O estudo da susceptibilidade aos antibióticos apenas foi realizado para as bactérias de Gram negativo pois estas representam 91,18% (n=930) do total de isolados. O antibiótico que apresentou maior número de resistências foi a amoxicilina (48,92%, n=455), seguido do trimetoprim/sulfametoxazole (28,39%, n=264) e da ciprofloxacina (18,17%, n=169). Já o antibiótico com maior frequência de isolados susceptíveis foi a fosfomicina (3,87%, n=36) (Figura 2).

Factores de risco inerentes ao hospedeiro

Das 1020 urinas estudadas, 87,45% (n=892) pertenciam a mulheres. As idades dos doentes incluídos no estudo variaram entre os 4 meses e os 99 anos. A maioria possuía idades superiores a 50 anos (64,71%, n=660) e 22,06% (n=225) estavam compreendidos na faixa etária entre os 71 e os 80 anos (Figura 3).

338 (33,14%) doentes tiveram uma ITU ou mais no ano anterior à realização deste estudo. Os factores de risco com maior frequência, além da idade e da ITU prévia foram a presença de diabetes e gravidez (Tabela I).

Factores de risco inerentes às bactérias

Este estudo incidiu na pesquisa dos genes *ecpA* (ECP pilus), *fimH* (adesina das fímbrias de tipo 1) e *papC* (componente do sistema pili pap) em 170 isolados de *E. coli*. Estes isolados foram escolhidos usando o critério da proveniência de mulheres com idades inferiores a 50 anos e sem factores de risco, de modo a poder relacionar os factores inerentes à bactéria sem haver interferência de factores do hospedeiro. Os resultados estão representados na Figura 4 e Tabela 2. É de notar particularmente a presença de *fimH* em 79,41% (n=135) e de *ecpA* em 82,94% (n=141). Em simultâneo, *fimH* e *ecpA* foram detectados em 49,41% (n=84) e *fimH*, *ecpA* e *papC* em 18,24% (n=31). Apenas 5,29% (n=9) de isolados não possui nenhum dos factores estudados.

/ Discussão

O estudo da infecção urinária na comunidade permite conhecer as características dos doentes afectados, que poderão ser diferentes daqueles que adquirem esta infecção no hospital, assim como a etiologia da infecção e o perfil de susceptibilidade aos antibióticos dos agentes causadores, de modo a informar qual a terapêutica empírica adequada.

Quase 90% das urinas incluídas neste estudo eram provenientes de mulheres, facto que é amplamente esperado tendo em conta características anatómicas, sendo a cistite recorrente em mulheres jovens com vida sexual activa, grávidas, ou na pós-menopausa[4,12]. Apesar dos dois primeiros grupos serem bastante afectados, neste estudo a maioria dos doentes tinham idades superiores a 50 anos, com um pico entre os 71 e os 80 anos. Tal pode ser explicado pelo facto de terem sido abrangidos doentes com factores de risco associados, ao contrário de estudos anteriores que efectuámos[13, 14]. Com a idade, surgem patologias associadas, como alterações anatómicas e funcionais do sistema urinário, a alteração da flora vaginal após a menopausa e o défice do sistema imunitário. Outro factor que pode afectar a distribuição etária deste estudo é o facto de não haver recomendação para efectuar cultura de urinas em mulheres jovens e saudáveis com cistites agudas não complicadas,o que desvia a idade dos pacientes incluídos neste estudo.

Dos factores aqui incluídos, a presença de uma ou mais ITU no último ano foi o mais pronunciado. Em indivíduos sem anomalias funcionais ou anatómicas, as infecções urinárias são geralmente auto-limitadas, tendo propensão para a recorrência.

A presença de diabetes foi o segundo factor de risco mais frequente, com 16,08% das urinas pertencendo a indivíduos com esta patologia. É conhecida a associação entre a ITU e a diabetes. Vários factores explicam esta relação, como as elevadas concentrações de glucose na urina que promove o crescimento bacteriano e servem como meio de cultura, a diminuição da capacidade do sistema urinário que incapacita as defesas do hospedeiro ou até danos neurológicos na bexiga que resultam num escoamento disfuncional, com retenção de urina, uma condição propícia ao aparecimento de ITU[15].

Outro factor associado é a algaliação. Os cateteres urinários têm agravantes quando se comparam com os cateteres vasculares: a) a carga microbiana normalmente adjacente ao local de inserção do cateter urinário, permite a entrada de bactérias, mesmo que seja feita uma boa anti-sepsia; b) num modo geral, a permanência no local de inserção é superior aos cateteres vasculares; c) a não existência de um fluxo constante de arrastamento, predispõe para elevados níveis de colonização[16]. Além disso, a colonização é favorecida pelos componentes presentes na urina, que constituem um bom meio de cultura para as bactérias, contrariamente aos constituintes do sangue, que têm uma actividade bactericida. Neste estudo, 22 bactérias eram provenientes de doentes algaliados. Destes 22 doentes, 19 tinham idades superiores a 60 anos. Por outro lado, do total de 22 acamados, 19 tinham idades superiores a 70 anos. Treze doentes estavam simultaneamente algaliados e acamados. Estes resultados podem ser explicados tendo em conta patologias e condições mais frequentemente associadas à idade.

A gravidez, afectando a flora vaginal e a anatomia do sistema urinário, representa

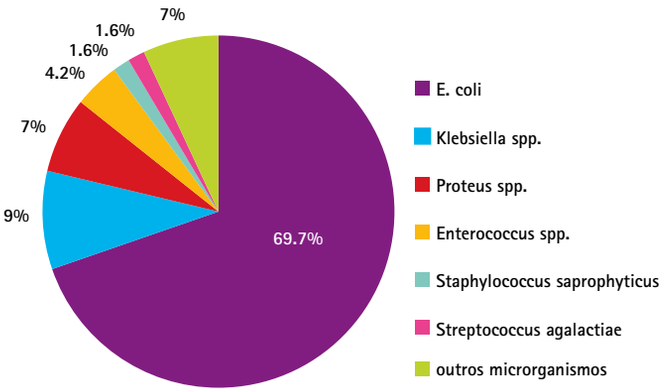

Figura 1 – Percentagem de microrganismos isolados em 1020 urinas analisadas

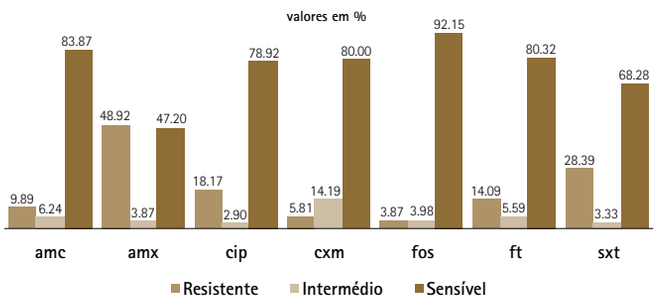

Figura 2 – Percentagem de isolados susceptíveis, com susceptibilidade intermédia e resistentes aos antibióticos estudados. amc – amoxacilina/ácido clavulânico, amx – amoxacilina, cip – ciprofloxacina, cxm – cefuroxima, fos – fosfomicina, ft – nitrofurantoína, sxt – trimetropim/sulfametoxazole

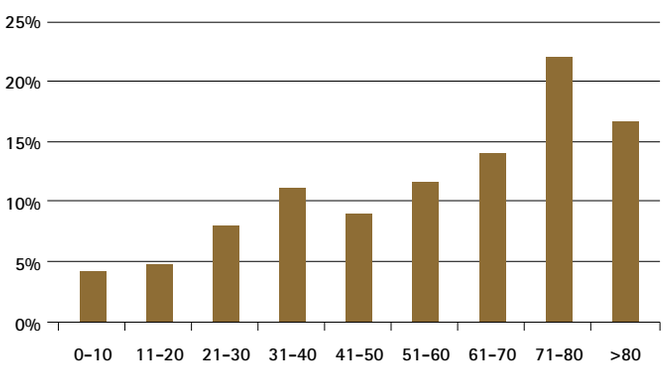

Figura 3 – Distribuição de pacientes incluídos no estudo por grupos etários.

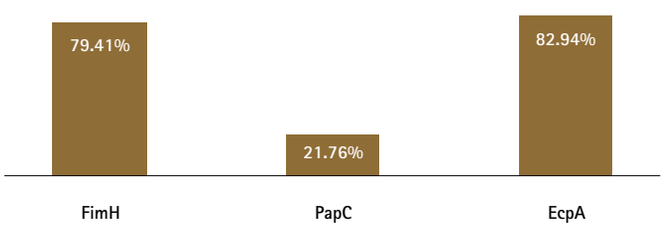

Figura 4 – Percentagem absoluta da presença de cada gene de virulência nos 170 isolados de E. coli estudados.

também um factor de risco à aquisição de ITU. 8% das 1020 urinas eram provenientes de grávidas. No entanto, se considerarmos o número de grávidas tendo em conta o total de mulheres em idade fértil (usando um critério de selecção dos 11 aos 50 anos), esta percentagem aumenta para os 26%.

Escherichia coli é o microrganismo predominante causando 69,71% das infecções, o que está de acordo com a tendência mundial, que aponta para frequências entre 75 e 95%, tanto para infecções complicadas como não complicadas. *Staphylococcus saprophyticus* é habitualmente o segundo agente mais frequente em infecções não complicadas, com taxas de 5 a 20%, sendo associado a infecções em mulheres jovens sexualmente activas[17, 18]. Neste estudo, esta bactéria surgiu em 1,57% das urinas, valor inferior a outras bactérias. Este facto pode ser explicado tendo em conta que as urinas estudadas eram provenientes de pacientes com e sem factores de risco e que mais de 60% tinham idades superiores a 50 anos.

A escolha da antibioterapia adequada para tratar uma infecção urinária adquirida na comunidade deve resultar do conhecimento não só da etiologia local, mas também do perfil de susceptibilidade aos antibióticos, pelo que dados nacionais devem ser conhecidos em vez de serem usados dados de estudos internacionais que podem não reflectir a realidade portuguesa.

A resistência aos antibióticos de primeira linha no tratamento de infecções do tracto urinário tem aumentado nos últimos anos, limitando as escolhas terapêuticas. O aumento da resistência às fluoroquinolonas está associado a uma resistência cruzada a outras classes de antibióticos, nomeadamente β-lactâmicos e a associação trimetoprim/sulfametoxazole. Segundo o *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*[8] a Europa possui taxas de *E. coli* resistentes às fluoroquinolonas entre 6% na Islândia e 52% na Turquia (Portugal com 29%). No entanto, o estudo ECO-SENS[19], que se refere apenas a *E. coli* responsável por infecções urinárias não complicadas, reporta taxas de resistência que variam entre 0 e 14,7% (Portugal com 5,8%). Tendo em conta que *E. coli* é o principal agente responsável por infecções do tracto urinário, quer na comunidade, quer no hospital, e que neste trabalho, a resistência à ciprofloxacina aproximou-se dos 20%, é reforçada a necessidade de reavaliação do uso de fluoroquinolonas no tratamento da ITU. Por outro lado, as guidelines da *European Association of Urology* (EAU)[20], assim como a *Infectious Diseases Society of America* (ISDA) desaconselham o uso empírico de trimetoprim/sulfametoxazole em áreas em que a resistência exceda 20%[7, 21]. A frequência de isolados não susceptíveis superior a 30% obtida põe em causa a utilização deste antibiótico no tratamento empírico de primeira linha de infecções urinárias na comunidade portuguesa.

Uma das alternativas propostas por estas associações, perante o panorama do aumento das resistências ao trimetoprim/sulfametoxazole e à ciprofloxacina (antibióticos previamente considerados de primeira linha no tratamento destas infecções), é a nitrofurantoína. Obteve-se uma taxa de isolados resistentes a este antibiótico perto de 15%, incluindo porém todos os géneros

microbianos encontrados, nomeadamente *Proteus* spp. que é naturalmente resistente a este antibiótico. Se contabilizarmos a resistência apenas nos isolados de *E. coli*, este valor desce para os 3%. No entanto, este antibiótico está associado a menor taxa de cura e mais efeitos secundários que os referidos anteriormente[7].

Quanto à amoxicilina/ácido clavulânico, a sua prescrição deve ser cautelosa pois a resistência a este antimicrobiano tem vindo a aumentar nos últimos anos, e neste estudo, 6,24% dos isolados apresentam susceptibilidade intermédia o que pode indicar uma probabilidade de aumentar o número de bactérias resistentes.

A fosfomicina, comercializada sob a forma de sal de trometamol, pode ser uma alternativa, dado que a taxa de susceptibilidade foi superior a 90%. A resistência a este antibiótico não tem aumentado, mesmo em países onde a prescrição é comum e após vários anos de uso, e não se tem verificado resistência cruzada com outras classes de antibióticos. Estes dados viabilizam a fosfomicina como opção no tratamento empírico de ITUs não complicadas, incluindo as causadas por microrganismos multirresistentes[22-24].

O tratamento com antibióticos leva a uma resolução mais rápida e facilita a eliminação da bacteriúria, mas também aumenta a selecção de estirpes resistentes[3]. O facto de estas bactérias, particularmente *E. coli*, possuírem factores de virulência que lhes permite aderir especificamente ao epitélio urinário, associada à disseminação da resistência aos antibióticos, propicia a recorrência da infecção.

Tendo este conhecimento, foi realizada a pesquisa de alguns factores de virulência num grupo de *E. coli* seleccionado de urinas provenientes de mulheres sem factores de risco com idades inferiores a 50 anos. Este grupo foi escolhido pois a *E. coli* tem fímbrias e adesinas específicas que lhe dão um potencial uropatogénico superior a outros géneros.

No universo de 170 isolados de *E. coli* ao qual foi efectuado o estudo de genes de virulência, *ecpA*, que codifica para o pilus ECP, foi o gene mais encontrado (Figura 4). Este pilus medeia a ligação das estirpes de *E. coli* (quer comensais, quer patogénicas) aos enterócitos[11]. Esta elevada percentagem de isolados positivos está de acordo com o facto de o tracto gastro-intestinal ser uma fonte primária de *E. coli* responsável por ITU, particularmente na comunidade. O pilus ECP pode assim ter um papel essencial na manutenção destas estirpes na mucosa intestinal e no sistema urinário, permitindo o seu reconhecimento como estirpes comensais e, consequentemente, uma evasão ao sistema imunitário do hospedeiro, o que pode explicar a elevada recorrência destas infecções[25].

Em relação às fímbrias, este estudo mostrou um predomínio das fímbrias de tipo 1 (*fimH*). *FimH* adere especificamente ao tecido uroepitelial sendo essencial para a ascensão à bexiga e no estabelecimento inicial da infecção. Este estudo incidiu-se apenas em cistites, pelo que a predominância de *fimH* seria de esperar. Por outro lado, as fímbrias do tipo P estão associadas às pielonefrites, devido à sua especificidade para o parênquima renal[9, 26]. Todavia, é de notar que, dos 37 isolados que codificam as fímbrias de tipo P, 36 têm em simultâneo *fimH* e 31 codificam os três factores de virulência estudados (Tabela 2), o que alerta para, no caso de estas infecções persistirem, poderem originar patologias severas, pois estas estirpes têm não só a capacidade de aderir ao epitélio vesical, mas também de ascender ao parênquima renal, podendo estar na origem de bacterémia, o que em doentes não competentes pode levar ao estado de septicémia.

Por fim, é necessário notar que, apesar da presença de adesinas fimbriais e da resistência aos antibióticos serem ambos importantes na disseminação de estirpes de *E. coli* na comunidade, não parece haver uma relação directa entre os dois factores, não sendo as estirpes mais virulentas as mais resistentes e vice-versa.

TABELA 1 – NÚMERO DE INDIVÍDUOS COM CADA UM DOS FACTORES DE RISCO

Factor de Risco	Nº total de indivíduos (%)
Mulheres Grávidas	82 (8,04)
Diabetes	164 (16,08)
Algaliados	22 (2,16)
Acamados	22 (2,16)
Pelo menos uma ITU no último ano	338 (33,14)

TABELA 2 – FREQUÊNCIA DE CADA UMA DAS COMBINAÇÕES DE GENES DE FACTORES DE VIRULÊNCIA POSSÍVEIS

Factores de virulência	Nº de bactérias (%)
Só *fimH*	15 (8,82)
Só *ecpA*	25 (14,71)
Só *papC*	0 (0)
fimH + *ecpA*	84 (49,41)
fimH + *papC*	5 (2,95)
ecpA + *papC*	1 (0,59)
fimH + *ecpA* + *papC*	31 (18,24)
Nenhum	9 (5,29)

/ Bibliografia

1. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. J Antimicrob Chemother. 2000; 46 Suppl 1: 1-7; discussion 63-5.

2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med. 2002; 113 Suppl 1A: 5S-13S.

3. Foxman B. "The epidemiology of urinary tract infection". *Nat Rev Urol.* 2010; 7(12): 653-60.

4. 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.* 2000; 182(4): 1177-82.

5. Ronald A. "The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens". *Am J Med.* 2002; 113 Suppl 1A: 14S-9S.

6. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. Int J Antimicrob Agents. 2003; 22 Suppl 2: 49-52.

7. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. "Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy". *Clin Infect Dis.* 2004; 39(1): 75-80.

8. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2008 [citado a 20/05/2011]; Disponível em: http://www.rivm.nl/earss/

9. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. Clin Microbiol Rev. 1991; 4(1): 80-128.

10. Wang H, Min G, Glockshuber R, Sun TT, Kong XP. Uropathogenic *E. coli* adhesin-induced host cell receptor conformational changes: implications in transmembrane signaling transduction. J Mol Biol. 2009; 392(2): 352-61.

11. Rendon MA, Saldana Z, Erdem AL, Monteiro-Neto V, Vazquez A, Kaper JB, et al. Commensal and pathogenic *Escherichia coli* use a common pilus adherence factor for epithelial cell colonization. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104(25): 10637-42.

12. Chung A, Arianayagam M, Rashid P. Bacterial cystitis in women. Aust Fam Physician. 2010; 39(5): 295-8.

13. Silva A, Machado P, Rodrigues V, Duarte A. "Bactérias uropatogénicas identificadas de cistites não complicadas de mulheres na comunidade". Acta Urol. 2008; 25(3): 9-14.

14. Narciso A, Fonseca F, Cerqueira SA, Duarte A. "Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010". Acta Urol. 2011; 28(1): 16-21.

15. Chen SL, Jackson SL, Boyko EJ. Diabetes mellitus and urinary tract infection: epidemiology, pathogenesis and proposed studies in animal models. J Urol. 2009; 182(6 Suppl): S51-6.

16. Trautner BW, Darouiche RO. "Catheter-associated infections: pathogenesis affects prevention". *Arch Intern Med.* 2004; 164(8): 842-50.

17. Mehnert-Kay SA. "Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections". *Am Fam Physician.* 2005; 72(3): 451-6.

18. Raz R, Colodner R, Kunin CM. Who are you--*Staphylococcus saprophyticus*? *Clin Infect Dis.* 2005; 40(6): 896-8.

19. Kahlmeter G. "An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project". *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51(1): 69-76.

20. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber K, Tenke P, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. 2010.

21. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. "International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases". *Clin Infect Dis.* 2011; 52(5): e103-20.

22. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? Int J Antimicrob Agents. 2003; 22 Suppl 2: 79-83.

23. Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE, Dimopoulos G, Rafailidis PI, Skarmoutsou ND, et al. "Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomycin". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008; 27(6): 439-43.

24. Maraki S, Samonis G, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Mavromanolakis E, Falagas ME. "Susceptibility of urinary tract bacteria to fosfomycin". *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(10): 4508-10.

25. Narciso A, Lito LM, Cristino JM, Duarte A. *Escherichia coli* Uropatogénica: Resistência aos Antibióticos Versus Factores de Virulência. Acta Urol. 2010; 27(2): 11-20.

26. Ruiz J, Simon K, Horcajada JP, Velasco M, Barranco M, Roig G, et al. "Differences in virulence factors among clinical isolates of *Escherichia coli* causing cystitis and pyelonephritis in women and prostatitis in men". *J Clin Microbiol.* 2002; 40(12): 4445-9.

Agradecimentos

O autores agradecem a colaboração prestada pelos Directores Técnicos e/ou colaboradores dos laboratórios participantes neste estudo: Dr. Jorge Queiroz e Dra. Filipa Alegria, Aqualab (Albufeira); Dr. Carlos Marques e Dra. M.ª Inês Stilwell, LaboMarques – Laboratório de Análises Clínicas Lda. (Sintra); Dra. Ana Jacinta Piedade, Dra. Marta Félix e Dra. Maria Beatriz Tomaz Santos, Laboratório de Análises Beatriz Godinho (Leiria); Dr. Fernando Martins Calisto e Dra. Maria Gabriel Barroca, Laboratório de Análises Clínicas Dr. Flaviano Gusmão (Évora); Prof. Dra. Margarida Fanha e Dra. Teresa Dulce, Laboratório de Análises Clínicas Dra. Margarida Fanha (Lisboa), Dra. Manuela Monteiro, Laboratório de Análises Clínicas Santos Monteiro Unipessoal, Lda. (Lamego); Dr. José Manuel Morais e Dra. Maria Rosário Barros, Laboratório de Patologia Clínica Prof. Ernesto Morais, Lda. (Porto); Dr. Délio Morgado e Dra. Vitória Rodrigues, Laboratório Délio Morgado, Lda. (Setúbal); Dr. Branco Lisboa e Dra. Carla Barreiros, Laboratório Dr. Branco Lisboa (Caldas da Rainha); Dr. Armindo Gonçalves e Dra. Manuela Cascalheira, Laclibe – Análises Clínicas de Beja (Beja).

Os autores agradecem também a Zambon – Produtos Farmacêuticos Lda. pelo financiamento.