

DIVERSIDADE CLÍNICA E DIAGNÓSTICA DAS INFECÇÕES URINÁRIAS: UMA REVISÃO ABRANGENTE

CLINICAL AND DIAGNOSTIC DIVERSITY OF URINARY INFECTIONS: A COMPREHENSIVE REVIEW

Amanda Gonçalves Amaral¹

Ana Beatriz Lima Araújo²

Kelly Cristina Almeida³

Raycia Souza⁴

RESUMO: As infecções do trato urinário (ITU) representam uma ampla gama de manifestações clínicas, incluindo cistite, pielonefrite, prostatite, urosepse e ITU associada a cateter (ITU-CA). O diagnóstico de ITU, essencial tanto na prática clínica quanto na pesquisa, depende de uma combinação de sinais clínicos, sintomas e testes diagnósticos. Os sintomas são geralmente classificados em três grupos principais: sintomas do trato urinário inferior (como disúria, frequência e urgência), sinais e sintomas sistêmicos (como febre) e sinais inespecíficos (como náusea e mal-estar). A avaliação diagnóstica comumente envolve o uso de fitas reagentes de urina para identificar esterase leucocitária e nitritos, assim como técnicas de microscopia ou citometria de fluxo para quantificar piúria, e culturas de urina e sangue para confirmação. A diversidade de fenótipo clínico das ITUs e a variabilidade nos métodos diagnósticos refletem a complexidade no manejo dessas infecções, que continuam impactando significativamente a saúde pública e a qualidade de vida dos pacientes.

3128

Palavras-chaves: Infecções do Trato Urinário. Infecção Urinária não Complicada. Cistite. Bexiga. Infecção na Bexiga.

ABSTRACT: Urinary tract infections (UTIs) represent a wide range of clinical manifestations, including cystitis, pyelonephritis, prostatitis, urosepsis, and catheter-associated UTI (CA-UTI). The diagnosis of UTI, essential in both clinical practice and research, depends on a combination of clinical signs, symptoms and diagnostic tests. Symptoms are generally classified into three main groups: lower urinary tract symptoms (such as dysuria, frequency, and urgency), systemic signs and symptoms (such as fever), and nonspecific signs (such as nausea and malaise). Diagnostic evaluation commonly involves the use of urine dipsticks to identify leukocyte esterase and nitrites, as well as microscopy or flow cytometry techniques to quantify pyuria, and urine and blood cultures for confirmation. The diversity of clinical phenotype of UTIs and the variability in diagnostic methods reflect the complexity in managing these infections, which continue to significantly impact public health and patients' quality of life.

Keywords: Urinary tract infections. Uncomplicated urinary tract infection. Cystitis. Bladder. bladder infection.

¹ Médica pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, UFVJM.

² Graduanda em medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais-PUC MG- Campus Contagem.

³ Médica pela AFYA Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, MG- Ipatinga.

⁴ Graduando em medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, MG- Campus Contagem.

I. INTRODUÇÃO

O sistema urinário, que inclui os rins, ureteres, bexiga e uretra, tem como principal função a filtração do sangue para eliminar resíduos e excesso de água. Esse sistema é crucial para a remoção dos produtos metabólicos da circulação sanguínea, além de regular a concentração de íons e solutos no sangue, bem como o volume e a pressão arterial. Em indivíduos saudáveis, a urina é geralmente estéril ou contém uma quantidade muito pequena de microrganismos que poderiam causar infecção. As infecções do trato urinário (ITUs) podem afetar a uretra (uretrite), a bexiga (cistite) ou os rins (pielonefrite) e são uma das infecções mais prevalentes globalmente. (Mancuso G et al, 2023).

A infecção do trato urinário (ITU) engloba uma variedade de manifestações clínicas, como cistite, pielonefrite, prostatite, urosepse e ITU associada a cateter (ITU-CA). Tanto na prática clínica quanto na pesquisa, o diagnóstico de ITU é realizado com base em diversos sinais, sintomas e testes diagnósticos. Os sintomas podem ser classificados em três categorias: sintomas do trato urinário inferior, como disúria, frequência e urgência; sinais e sintomas sistêmicos, como febre; e sinais e sintomas inespecíficos, como náusea e mal-estar. (Bilsen MP et al, 2023).

Infecções do trato urinário (ITUs) são extremamente comuns entre mulheres em diferentes fases da vida. Elas são significativamente mais frequentes nas mulheres do que nos homens, devido à anatomia do trato urinário inferior feminino e sua proximidade com os órgãos reprodutivos. A uretra feminina é curta, o que encurta a distância para a entrada de bactérias. (Czajkowski K et al, 2021).

Além disso, sua abertura para o vestíbulo vulvar, uma área sujeita a infecções como vestibulite vulvar e vaginite, é um fator adicional. Atividades sexuais e o uso excessivo de produtos de higiene íntima que alteram o equilíbrio do microbioma vaginal também são contribuintes comuns para essas infecções. A proximidade do ânus facilita a colonização do trato urinário e órgãos reprodutivos por bactérias como *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* e espécies de *Streptococcus*. (Czajkowski K et al, 2021).

Durante a gravidez e no período perinatal, as ITUs são frequentes, e o aumento de cesáreas e cateterismos perioperatórios também representa um fator de risco. Após a menopausa, a redução dos níveis de estrogênio afeta o epitélio vaginal, levando à sua atrofia gradual, e a diminuição de glicogênio reduz a população de bactérias ácido-láticas. Consequentemente, as vaginas pós-menopausa tendem a ser colonizadas por outras bactérias,

principalmente *Escherichia coli*, que podem causar infecções no trato urinário. (Czajkowski K et al, 2021).

O prolapso dos órgãos pélvicos e a incontinência urinária também são fatores que aumentam a frequência das ITUs, afetando entre 30% e 50% das mulheres acima de 50 anos. Estima-se que metade das mulheres terão pelo menos uma ITU ao longo da vida, e entre 10% e 60% delas terão uma ITU sintomática em algum momento, com o risco de infecção aumentando com a idade. Devido à sua frequência elevada e severidade em situações complicadas, as infecções do trato urinário (ITUs) impõem um peso considerável sobre os sistemas de saúde. O uso contínuo de antibióticos pode resultar no surgimento de cepas resistentes a múltiplos medicamentos, e os custos do tratamento podem aumentar significativamente, especialmente em pacientes com outras condições de saúde, infecções relacionadas a cateteres e choque séptico. (Kim DS et al, 2023).

2. OBJETIVO

O objetivo deste artigo é oferecer uma perspectiva concisa em torno da infecção urinária, discutir suas apresentações clínicas, patogênese, diagnóstico, além de delinear o manejo de forma que possa ser traduzida na prática clínica e ajudar os médicos a identificar e tratar melhor os casos de infecção urinária.

3130

3. METODOLOGIA

Para a realização deste estudo, foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: urinary tract infections, uncomplicated urinary tract infection, cystitis, bladder, bladder infection. Foram encontrados 28 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação anteriores ao ano de 2021 foram excluídos da análise, selecionando-se 6 artigos mais pertinentes à discussão após leitura minuciosa.

4. PATOGÊNESE

A uretra tem uma função de autodefesa e geralmente previne ITUs. A mucosa uretral e as células epiteliais podem resistir à invasão de bactérias patogênicas, mantendo um equilíbrio entre a uretra e as bactérias. No entanto, quando a patogenicidade das bactérias é muito forte,

ou o corpo sofre danos externos, esse equilíbrio é perturbado, e a função de defesa do corpo é comprometida. Posteriormente, uma série de reações inflamatórias ocorrem no trato urinário, como uretrite, cistite e pielonefrite. (Zhou Y et al, 2023).

As infecções do trato urinário (ITUs) iniciam-se quando uropatógenos provenientes do intestino colonizam a uretra e, eventualmente, a bexiga, utilizando adesinas específicas para esse processo. Caso a resposta inflamatória do organismo não consiga eliminar todas as bactérias, estas começam a proliferar, liberando toxinas e enzimas que favorecem sua sobrevivência. A infecção pode se espalhar para os rins e, se o patógeno ultrapassar a barreira epitelial renal, pode resultar em bacteremia. (Mancuso G et al, 2023).

Em casos complicados de ITUs, a infecção pode se agravar com o comprometimento da bexiga, muitas vezes associado ao uso de cateteres. É comum observar o acúmulo de fibrinogênio nos cateteres devido à intensa resposta imune provocada pelo cateterismo, o que permite que os uropatógenos se liguem ao cateter através de proteínas específicas. As bactérias, então, se multiplicam e formam biofilmes que protegem contra o tratamento, podendo levar a pielonefrite e bacteremia se não tratadas. (Mancuso G et al, 2023).

As ITUs são a infecção bacteriana mais frequente em seres humanos globalmente e a infecção hospitalar mais comum. A disseminação das ITUs está fortemente associada à eficácia das estratégias que os uropatógenos desenvolvem para aderir e invadir os tecidos do hospedeiro. Embora muitas vezes a infecção não pareça grave, especialmente em seus estágios iniciais, ela pode se agravar com a presença de fatores complicadores, como biofilmes, estase urinária devido a obstrução e o uso de cateteres. (Li J et al, 2022).

As ITUs formam um grupo variado de distúrbios clínicos com diferentes causas e gravidades. O risco de ITU pode ser aumentado por vários fatores, tanto intrínsecos quanto adquiridos, como retenção urinária, refluxo vesicoureteral, relações sexuais frequentes, aumento da próstata, atrofia vulvovaginal e histórico familiar. Além disso, o uso de espermicidas pode aumentar o risco de ITUs em mulheres. Uma cultura de urina com $\geq 10^5$ unidades formadoras de colônias/mL sem sintomas específicos é classificada como bacteriúria assintomática e geralmente se resolve espontaneamente, não necessitando tratamento. (Zhou Y et al, 2023) (Mancuso G et al, 2023).

No entanto, ITUs assintomáticas devem ser tratadas em situações específicas, como em mulheres grávidas, pacientes neutropênicos e aqueles que passam por cirurgia geniturinária, já que o tratamento com antibióticos pode promover a resistência bacteriana. Por outro lado,

ITUs sintomáticas são frequentemente tratadas com antibióticos, o que pode alterar a microbiota intestinal e vaginal e aumentar o risco de disseminação de microrganismos multirresistentes. (Mancuso G et al, 2023).

5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O principal sintoma de uma infecção urinária é a dor pélvica, que pode ocorrer com ou sem sintomas urinários. Em pacientes jovens, o quadro clínico costuma ser caracterizado por urgência, frequência urinária, disúria, dor durante a relação sexual e dor genital externa. Por outro lado, em pacientes idosos, os sintomas predominantes incluem noctúria, incontinência urinária e lesões de Hunner. (Li J et al, 2022).

As diretrizes da FDA requerem a presença de pelo menos dois dos seguintes sintomas para diagnosticar uma infecção urinária (ITU) não complicada: disúria, urgência, frequência urinária e dor suprapúbica. Apenas 2 dos 12 estudos analisados (17%) cumpriram esses critérios. A definição de pielonefrite aguda geralmente inclui sintomas como dor no flanco, sensibilidade no ângulo costovertebral, febre, náusea e/ou vômito, além de disúria. Nenhum estudo especificou a frequência urinária como critério. Em 3 dos 31 estudos (10%) focados em homens, dor perineal e/ou prostática foi incluída na definição. (Bilsen MP et al, 2023).

3132

As infecções urinárias são mais frequentes em mulheres do que em homens, com uma proporção de incidência estimada em cerca de cinco mulheres para cada homem. Embora geralmente não sejam fatais, essas infecções podem perturbar significativamente as atividades diárias, a saúde física, o funcionamento psicossocial e a qualidade de vida. Avaliar com precisão o impacto socioeconômico das infecções urinárias é desafiador, e essas condições exigem maior atenção quanto aos custos econômicos para os indivíduos. Além disso, os sintomas podem afetar a frequência ao trabalho e o desempenho profissional, resultando em um custo indireto considerável associado à doença. (Li J et al, 2022).

6. DIAGNÓSTICO

Uma contagem bacteriana de 100.000 UFC/mL ou mais é geralmente considerada indicativa de uma infecção do trato urinário (ITU). No entanto, esse limiar pode levar a muitos falsos negativos, não detectando diversas infecções importantes. Pesquisas anteriores indicam que pacientes com ITUs sintomáticas podem apresentar contagens bacterianas tão baixas quanto 10^3 UFC/mL. A bacteriúria, que é a presença de bactérias na urina sem sintomas, não

constitui uma infecção e só deve ser tratada em situações especiais, como em mulheres grávidas ou antes de procedimentos urológicos. (Mancuso G et al, 2023).

Para confirmar ou descartar a hipótese de ITU, uma cultura de urina pode ser realizada, devendo a amostra ser coletada em um recipiente estéril, preferencialmente da primeira urina da manhã. A presença de $\geq 10^5$ unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL) confirma a infecção, e um antibiograma ajuda a determinar a eficácia de um tratamento específico. (Czajkowski K et al, 2021).

Em pacientes grávidas, é aconselhável coletar uma amostra para cultura no início do tratamento devido ao risco aumentado de parto prematuro associado às ITUs e às opções limitadas de antibióticos seguros durante a gravidez. Sintomas típicos ainda indicam a necessidade de tratamento. Na ausência de corrimento vaginal anormal e sensação de queimação no vestíbulo vulvar, os sintomas típicos de ITU confirmam a infecção em até 90% das mulheres jovens. Em 15% dos casos, as culturas de urina podem ser positivas, mesmo com uma contagem elevada de leucócitos na análise de urina. (Czajkowski K et al, 2021).

Além disso, embora as diretrizes internacionais sugiram que amostras com mais de uma espécie microbiana sejam consideradas contaminadas, muitas ITUs, especialmente em idosos e infecções associadas a cateteres, são polimicrobianas. Para pacientes com ITUs recorrentes ou sintomas que apresentaram resultados negativos na urocultura padrão, a urocultura quantitativa estendida pode ser uma ferramenta adicional útil. Esse método é mais eficaz na identificação de bactérias de crescimento lento ou difíceis de cultivar, devido ao uso de volumes maiores de amostra e tempos de incubação mais prolongados. (Mancuso G et al, 2023).

Embora ainda não amplamente utilizados, novos protocolos e tecnologias, como citometria de fluxo, espectrometria de massa e painéis de PCR multiplex, estão disponíveis e podem identificar patógenos de forma rápida a partir de amostras de urina. Além disso, novas inovações, como biossensores, microfluídica e plataformas de microscopia em tempo real, estão emergindo e têm a capacidade de identificar patógenos e sua suscetibilidade a antibióticos diretamente de amostras clínicas de urina. (Mancuso G et al, 2023).

7. TRATAMENTO

Os antibióticos têm sido utilizados no tratamento das infecções do trato urinário (ITUs) desde a introdução das sulfonamidas na década de 1940, e continuam sendo a abordagem

terapêutica mais recomendada. No entanto, o crescente problema da resistência aos antibióticos e as altas taxas de recorrência têm exacerbado o impacto social das ITUs. Além disso, o uso excessivo de antibióticos pode provocar alterações duradouras na microbiota vaginal e gastrointestinal, além de causar danos ao fígado e aos rins, desequilíbrios na flora e outros problemas. (Zhou Y et al, 2023).

Idealmente, novas terapias alternativas seriam desenvolvidas para enfrentar a resistência crescente e melhorar a eficácia dos antibióticos. Muitas dessas abordagens promissoras estão sendo pesquisadas, incluindo estratégias que visam a patogênese das ITUs ou interferem nas vias de virulência dos patógenos. Em teoria, essas novas terapias antimicrobianas deveriam reduzir a capacidade dos patógenos de causar infecções, sem gerar efeitos adversos significativos, e devem focar em processos críticos para a patogênese das ITUs. (Zhou Y et al, 2023).

Não se recomenda tratar a bacteriúria assintomática, pois isso pode aumentar o risco de infecções sintomáticas e contribuir para o desenvolvimento de resistência a antibióticos no futuro. As diretrizes internacionais indicam três opções principais para o tratamento da cistite aguda não complicada: fosfomicina, nitrofurantoína e pivmecilinam. A trimetoprima/sulfametoxazol pode ser considerada uma escolha de primeira linha, mas apenas se a resistência local a *Escherichia coli* não for superior a 20%. Aminopenicilinas e fluoroquinolonas não são mais recomendadas como tratamento de primeira linha devido às altas taxas de resistência e efeitos colaterais prolongados, respectivamente. (Mancuso G et al, 2023).

3134

As opções de segunda linha incluem cefalosporinas orais, como cefalexina ou cefixima, além de fluoroquinolonas e β -lactâmicos, como amoxicilina-clavulanato. As infecções urinárias recorrentes são comuns e sua prevenção envolve evitar fatores de risco, adotar medidas não antimicrobianas e usar profilaxia antimicrobiana. Fatores de risco para ITUs recorrentes incluem baixos níveis de estrogênio (resultando em menor quantidade de lactobacilos benéficos), diabetes, incontinência urinária, prolapso vaginal e esvaziamento incompleto da bexiga. (Mancuso G et al, 2023).

A pielonefrite, infecção do trato urinário superior, apresenta sintomas como febre, calafrios, náuseas, sensibilidade na região costovertebral e vômitos. É crucial distinguir entre pielonefrite não complicada e complicada, pois o tratamento e a abordagem são diferentes. As fluoroquinolonas orais são recomendadas para pielonefrite não complicada, enquanto outros tratamentos aceitos incluem trimetoprima-sulfametoxazol ou β -lactâmicos. Para a pielonefrite

complicada com obstrução, o tratamento deve ser com antibióticos intravenosos para evitar a uroseps. Combinações como ceftolozano/tazobactam e ceftazidima-avibactam têm se mostrado eficazes contra ITUs causadas por Enterobacterales e *Pseudomonas aeruginosa* resistentes. (Mancuso G et al, 2023).

O tratamento de ITUs complicadas geralmente começa com antibióticos intravenosos, como amoxicilina com um aminoglicosídeo, uma cefalosporina de segunda geração com um aminoglicosídeo, ou uma cefalosporina de terceira geração com ou sem aminoglicosídeo. Alternativas para patógenos multirresistentes incluem combinações de ceftolozano/tazobactam, imipenem/cilastatina e ceftazidima/avibactam. Dado o desenvolvimento de diferentes mecanismos de resistência, é crucial realizar testes de suscetibilidade a antibióticos para identificar o tratamento mais eficaz. Por exemplo, combinações de monobactamas e inibidores de β -lactamase são eficazes contra muitas Enterobacteriaceae resistentes à carbapenemase, mas não contra cepas de *K. pneumoniae* que possuem genes para ESBL, AmpC e carbapenemase. (Mancuso G et al, 2023).

CONCLUSÃO

As infecções do trato urinário (ITU) são desafiadoras devido à sua variedade de formas e complexidade diagnóstica. O tratamento exige uma combinação de avaliações clínicas e testes laboratoriais. A resistência antimicrobiana crescente e a alta taxa de recorrência complicam o tratamento, enfatizando a necessidade de estratégias eficazes de prevenção e controle. É crucial investir em pesquisas para aprimorar diagnósticos, explorar novas terapias e desenvolver melhores estratégias preventivas para reduzir o impacto das ITUs e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

3135

REFERÊNCIA

Bilsen MP, Jongeneel RMH, Schneeberger C, Platteel TN, van Nieuwkoop C, Mody L, Caterino JM, Geerlings SE, Köves B, Wagenlehner F, Conroy SP, Visser LG, Lambregts MMC. Definitions of Urinary Tract Infection in Current Research: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 2023 Jun 27;10(7):ofad332. doi: 10.1093/ofid/ofad332. PMID: 37426954; PMCID: PMC10323732.

Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. *Prz Menopauzalny.* 2021 Apr;20(1):40-47. doi: 10.5114/pm.2021.105382. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33935619; PMCID: PMC8077804.

Kim DS, Lee JW. Urinary Tract Infection and Microbiome. *Diagnostics (Basel)*. 2023 May 31;13(11):1921. doi: 10.3390/diagnostics13111921. PMID: 37296773; PMCID: PMC10252372.

Li J, Yi X, Ai J. Broaden Horizons: The Advancement of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 23;23(23):14594. doi: 10.3390/ijms232314594. PMID: 36498919; PMCID: PMC9736130.

Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Marra M, Zummo S, Biondo C. Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens*. 2023 Apr 20;12(4):623. doi: 10.3390/pathogens12040623. PMID: 37111509; PMCID: PMC10145414.

Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, Gong Z, Li Y, Jin Y, Huang Y, Chi M. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli*: Mechanisms of Infection and Treatment Options. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 23;24(13):10537. doi: 10.3390/ijms241310537. PMID: 37445714; PMCID: PMC10341809.