

CLÁSSICO DA NEFROLOGIA: UMA REVISÃO ABRANGENTE SOBRE INFECÇÃO URINÁRIA

CLASSIC OF NEPHROLOGY: A COMPREHENSIVE REVIEW ON URINARY INFECTION

Ivan Lucas Bonizioli Barcellos¹
Thaynara Guimarães Martins²
Alexandre Wallace Dias Cozer³
Gabriel Leonardo de Andrade Neto⁴
Matheus de Sousa Lacerda⁵

RESUMO: A infecção do trato urinário (ITU) compõe uma ampla gama de manifestações clínicas, entre elas cistite, pielonefrite, prostatite, urosepse e ITU associada a catete. O diagnóstico de ITU 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 (entre eles disúria, frequência e urgência), sinais e sintomas sistêmicos (como febre) e sinais inespecíficos (como exemplos náusea e mal estar). A avaliação diagnóstica comumente envolve o uso de fitas reagentes de urina para identificar esterase leucocitária e nitritos, além de 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.

Palavras-chave: Nefrologia. Infecção Urinária. Infecção Urinária Não Complicada. Cistite.

ABSTRACT: Urinary tract infection (UTI) comprises a wide range of clinical manifestations, including cystitis, pyelonephritis, prostatitis, urosepsis and catheter-associated UTI. The diagnosis of UTI depends on a combination of clinical signs, symptoms and diagnostic tests. Symptoms are generally classified into three main groups: lower urinary tract symptoms (including dysuria, frequency and urgency), systemic signs and symptoms (such as fever) and non-specific signs (such as nausea and malaise). Diagnostic evaluation commonly involves the use of urine dipsticks to identify leukocyte esterase and nitrites, in addition to 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: Nephrology. Urinary Infection. Uncomplicated Urinary Infection. Cystitis.

¹Graduado em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce. Governador Valadares – UNIVALE.

² Graduando em Medicina. AFYA - Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga.

³ Graduando em Medicina. UNIVALE - Universidade Vale do rio Doce Governador Valadares/MG.

⁴Residente de Clínica Médica do Hospital Belo Horizonte.

⁵Graduando em Medicina. UNEC - Centro Universitário de Caratinga.

1) INTRODUÇÃO

O sistema urinário tem como principal função a filtração do sangue para eliminar resíduos e excesso de água, sendo 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).

Infecções do trato urinário (ITUs) 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. 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. Conseqüentemente, 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 desta revisão é fornecer uma revisão abrangente acerca da infecção urinária focando no manejo dessa doença baseada em seus principais fatores predisponentes de uma forma que possa ser traduzida na prática clínica e ajudar os médicos a compreender melhor essa patologia.

3) METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: Nephrology. Urinary Infection. Uncomplicated Urinary Infection. Cystitis. Foram encontrados 36 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 2019 foram excluídos da análise, selecionando-se 6 artigos mais pertinentes à discussão após leitura minuciosa.

4) PATOGÊNESE

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 tendem a se 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 pielonefrite. (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, sendo 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).

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).

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)

5) MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em pacientes jovens, o quadro clínico costuma ser caracterizado por urgência, frequência urinária, disúria, dor durante a relação sexual e dor genital. Por outro lado, em pacientes idosos, os sintomas predominantes incluem noctúria, incontinência urinária e lesões de Hunner, podendo, inclusive, em casos de infecção mais grave, gerar delírio. (Li J et al, 2022).

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. 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

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. 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. 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. (Mancuso G et al, 2023) (Czajkowski K et al, 2021)

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

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 é recomendado 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.. 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%. (Mancuso G et al, 2023).

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. (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).

CONCLUSÃO

A infecção do trato urinário é uma doença desafiadora 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.

REFERÊNCIAS

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.