

INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO CAUSADA POR ESCHERICHIA COLI: REVISÃO DE LITERATURA

*Urinary tract infection caused by escherichia coli:
literature review*

Igor Augusto Costa e Costa¹

Mabeli Ribeiro da Mata¹

Mayra Costa de Souza¹

Samara Custódio Vieira Pinto¹

Shamara Wayne Ferreira Magalhães¹

Thamires Garcia Rocha Mendes¹

Viviane Torres Costa¹

Patrícia Gonçalves da Motta²

Maria Emília de Oliveira³

¹Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

²Odontóloga. Doutora em Ciências da Saúde - Farmacologia e Fisiologia - ICB/UFMG. Professora Titular do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

³Bióloga. Doutora em Ciências Biológicas - Microbiologia - ICB/UFMG. Professora Titular do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

Recebido em: 05/01/2018

Aceito em: 28/02/2019

COSTA, Igor Augusto Costa e *et al.* Infecção do trato urinário causada por escherichia coli: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 1, p. 155-193, 2019

RESUMO

Introdução: Infecção do Trato Urinário é definida como uma bacteriúria importante e sintomática. É uma infecção que acontece em qualquer idade, sendo prevalente no sexo feminino, de etiologia quase sempre bacteriana e com apresentação clínica muito variável.

Objetivo: abordar os principais aspectos que envolvem as infecções do trato urinário e seu principal agente causador - a bactéria *Escherichia coli* - relatando os sinais e sintomas, fisio e imunopatologia, diagnóstico e prognóstico, tratamento e profilaxia, bem como epidemiologia. **Métodos:** foi realizada uma pesquisa bibliográfica a respeito de infecções urinárias causadas por *Escherichia coli*. Para

isso, realizou-se uma busca de informações nas bases de dados eletrônicas Scielo, PubMed e LILACS, entre 2009-2018. **Conclusão:** a partir da revisão de literatura, foi possível notar que a *Escherichia coli* é responsável pelo desenvolvimento de vários tipos de doenças. Uma das mais prevalentes na sociedade é a infecção do trato urinário. A gravidade do caso varia de acordo a imunidade do hospedeiro, da carga bacteriana e do fator de virulência.

Palavras-chave: *Escherichia coli*. Sistema Urinário. Infecção.

ABSTRACT

Introduction: *Infection of the Urinary Tract is defined as an important and symptomatic bacteriuria. It is an infection that occurs at any age, especially in women, in most cases of bacterial etiology and with very variable clinical presentation. Objective:* to address the main aspects of urinary tract infections and their main causative agent - the *Escherichia coli* bacteria - reporting the signs and symptoms, physio and immunopathology, diagnosis and prognosis, treatment and prophylaxis, as well as epidemiology. **Methods:** a bibliographic research was carried out on urinary infections caused by *Escherichia coli*. Information was searched in electronic databases Scielo, PubMed and LILACS, between 2009-2018. **Conclusion:** from the literature review, it was possible to note that *Escherichia coli* is responsible for the development of several types of diseases. One of the most prevalent in society is urinary tract infection. The severity of the case varies according to host immunity, bacterial load and virulence factor.

Keywords: *Escherichia coli*. Urinary System. Infection.

INTRODUÇÃO

Segundo Pereira e Calhau (2016), a infecção do trato urinário (ITU) é definida como uma bacteriúria importante e sintomática. É uma infecção prevalente em todas as idades, principalmente no sexo feminino, de etiologia quase sempre bacteriana e com apresentação clínica muito variável.

O quadro clínico de infecção urinária pode variar desde bacteriúria assintomática até formas mais graves, como a pielonefrite (BRASIL, 2012 apud SILVA *et al.*, 2014). Aproximadamente 20% a 40%

COSTA, Igor Augusto Costa e *et al.* Infecção do trato urinário causada por *escherichia coli*: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 1, p. 155-193, 2019

COSTA, Igor Augusto
Costa e *et al.* Infecção
do trato urinário causada
por *Escherichia coli*:
revisão de literatura.
SALUSVITA, Bauru, v. 38,
n. 1, p. 155-193, 2019

das infecções do trato urinário inferior evoluem para pielonefrite (AMORIM; MELO, 2009 apud SILVA *et al.*, 2014).

A ocorrência de infecção urinária e sua gravidade estão relacionadas às questões como virulência do organismo responsável pela infecção, de fatores anatômicos, da potência dos mecanismos de defesa e de uma intervenção terapêutica adequada (PEREIRA; CALHAU, 2016).

De acordo com Bresolin (2016), a urina e o trato urinário, na maioria das vezes, se encontram estéreis. O períneo e a zona uretral de recém-nascidos e lactentes estão colonizados por bactérias da família *Enterobacteriaceae*, com destaque para a *Escherichia coli*. Esta colonização é reduzida após o primeiro ano de vida, sendo rara após os cinco anos, e voltando a ter uma prevalência maior na adolescência e na vida adulta.

Existem três formas para um microrganismo atingir e causar uma ITU. Na via ascendente, o microrganismo pode alcançar uretra, bexiga, ureter e rins, sendo importante ressaltar que essa via se dá mais em mulheres pela menor distância da uretra, ou em pacientes submetidos à instrumentação do trato urinário. A via hemática é a principal via que ocorre em neonatos, justificada pela intensa vascularização do rim. Já a via linfática é mais rara, e os microrganismos podem atingir o rim pela vinculação linfática entre o intestino e o rim ou entre o trato inferior e superior (LEVY, 2004 apud LACERDA *et al.*, 2015).

Vale ressaltar que as ITUs podem ser causadas por inúmeros microrganismos patogênicos, no entanto, as de etiologia bacteriana têm maior prevalência. Os agentes etiológicos mais envolvidos com ITU adquirida na comunidade são a *Escherichia coli*, o *Staphylococcus saprophyticus*, o *Enterococcus faecalis* e algumas espécies de *Proteus* e de *Klebsiella*. Entre as ITUs, a enterobactéria *E. coli* é responsável por 70 a 85% das comunitárias e cerca de 50% nosocomiais (RHAN, 2008 apud BRAGGIATO; LAZAR, 2016).

Pereira e Calhau (2016) concluíram que o agente etiológico mais frequente de infecção urinária é a *Escherichia coli* uropatogênica (ECUP). Essa bactéria é um bacilo Gram negativo integrante da microbiota comensal do trato gastrointestinal (MCCORMICK *et al.*, 2008 apud SILVA *et al.*, 2014).

A bactéria *Escherichia coli* isolada de pacientes com infecção urinária febril (pielonefrite) apresenta fatores de virulência que elevam sua sobrevivência no hospedeiro, uma vez que facilitam a ascensão no trato urinário por mecanismo de contracorrente. Ao aderirem ao epitélio, tanto da bexiga como do trato urinário superior, podem ficar quiescentes, não se sabendo qual estímulo as reativa (BRESOLIN, 2016; PEREIRA; CALHAU, 2016).

Diante disso, este estudo visa abordar os principais aspectos que envolvem as infecções do trato urinário e seu principal agente causador, a bactéria *Escherichia coli* uropatogênica (ECUP), enfatizando as principais características relacionadas à causa da patogenia e manifestações clínicas.

MÉTODO

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica a respeito de infecções urinárias causadas por *Escherichia coli*; para isso, foi feita uma busca de informações nas bases de dados eletrônicas Scielo, PubMed e Lilacs, entre os anos de 2008 a 2018.

Os artigos foram selecionados de acordo com o tema, a fim de esclarecer os objetivos propostos. O levantamento bibliográfico foi feito a partir de artigos de revistas científicas, livros, relatórios técnicos e outros tipos de material. Foram usados, como critério de seleção, os artigos em língua portuguesa e inglesa. Os descritores utilizados para a busca dos artigos foram “*Escherichia coli*”, “sistema urinário”, “infecção”, “tratamento”.

A partir dos resultados, foram feitas análises e discussões desses resultados que estão descritos. Foram identificados e utilizados outros artigos a partir das primeiras referências pré-selecionadas e com relevância com o tema.

REVISÃO DA LITERATURA

Escherichia coli uropatogênica

A *Escherichia coli* pertence à família *Enterobacteriaceae*, sendo vastamente distribuída na água, em plantas, no solo e microbiota intestinal de humanos e animais (GUIMARÃES *et al.*, 2015 apud SANTOS, 2018).

As colônias de *E. coli* possuem crescimento ótimo em 37°C, temperatura equivalente ao corpo humano, que favorece sua colonização e infecção, e em ágar ou caldo simples (TRABULSI, 2005; SADDY, 2008 apud SANTOS, 2018).

Devido às características clínicas, epidemiológicas e à presença de fatores de virulência, as cepas de *E. coli* são associadas às infecções intestinais ou extra intestinais com diferentes níveis de gravidade, sendo *E. coli* uropatogênica (UPEC), a que origina infecções no

COSTA, Igor Augusto Costa e *et al.* Infecção do trato urinário causada por *escherichia coli*: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 1, p. 155-193, 2019

COSTA, Igor Augusto
Costa e *et al.* Infecção
do trato urinário causada
por *Escherichia coli*:
revisão de literatura.
SALUSVITA, Bauru, v. 38,
n. 1, p. 155-193, 2019

trato urinário (ITUs) (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015 apud SILVA *et al.*, 2017).

Para determinar a patogenicidade desses microrganismos, soma-se a presença de genes de virulência em cepas de UPEC, a imunidade do hospedeiro e a carga bacteriana. As cepas de *E. coli* uropatogênicas têm variabilidade genética extensa, o que impede a classificação em subtipos. Por isso, a patogenicidade está muitas vezes relacionada ao efeito cumulativo dos fatores de virulência, podendo ainda ser multifatorial. A modificação na constituição gênica, por exemplo, pode ocorrer pela transferência de genes de virulência entre as cepas. Logo, quanto maior a quantidade de genes que codificam esses fatores, mais graves serão as infecções do trato urinário (JOHNSON, 1991; KUHRNET *et al.*, 2000; MELO, 2006; OLIVEIRA, 2011 apud SANTOS, 2018).

Em relação à colonização da mucosa do trato geniturinário, os fatores de virulência podem ter características como capacidade de promover alterações na superfície celular; favorecer a fixação à célula hospedeira – adesinas; ser do tipo toxinas ou invasinas. Mas também há outros, como pili conjugativo, polissacarídeos extracelulares e flagelo, observadas em várias linhagens de *E. coli* e parecem estar intimamente ligados à formação de biofilme bacteriano e surgimento da ITUs (SILVA *et al.*, 2017; SANTOS, 2018).

Vale ressaltar que essa capacidade de formar biofilmes pode estar relacionada à resistência aos antimicrobianos e à capacidade de gerar infecção, uma vez que é influenciada por alguns fatores de virulência. O biofilme tem sido relacionado às Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), principalmente quando há presença de implantes de prótese, tubos, sondas e cateteres. Diversas abordagens visam combater o biofilme sintetizado pelas bactérias, como a remoção mecânica, a remoção química e o uso de antimicrobianos. Em função da alta resistência a essas estratégias, estudos demonstram a eficácia de óleos essenciais (OE), que são substâncias voláteis, naturalmente derivadas de plantas, no controle e prevenção de biofilmes devido à ação direta sobre a estrutura da parede celular bacteriana. Os OEs são usados como agentes antimicrobianos, uma vez que possuem baixa toxicidade em células eucarióticas, rápida degradação no meio ambiente e não geram resistência a antimicrobianos (SILVA *et al.*, 2017; SANTOS, 2018).

Já o flagelo, responsável pela motilidade, é um dos principais fatores de virulência e consiste em subunidades repetidas da flagelina proteica, expressas pelo gene *fliC*. De acordo com Silva *et al.* (2017), esse gene de virulência, quando isolado de pacientes com ITUs, tem frequência variável de 50% a 80%.

É relevante citar a presença de fimbrias, uma vez que, segundo Silva *et al.* (2017), a fimbria do tipo 1, codificada pelo gene *fimH*, tem alto tropismo para os receptores do trato urinário, o que é evidenciado em mais de 90% das cepas de *E. coli*. Essas fimbrias tipo 1 se ligam aos receptores de uroplaquina dispostos na superfície das células uroepiteliais, promovendo a aderência da bactéria e, por conseguinte, o englobamento para o interior celular. A consequência desse evento é a reprodução intracelular, a propagação para células adjacentes e a permanência desses microrganismos no trato urinário. Essas características elevam as possibilidades de ITU's recorrentes (WRIGHT *et al.*, 2007 apud SANTOS, 2018).

É preciso salientar a expressão do gene *iucD* para síntese de aerobactina, um tipo de sideróforo, que é uma molécula de atuação extracelular na aquisição de ferro, essencial para a colonização e permanência de UPEC no trato urinário, ocasionando infecções mais duradouras. Por isso, a limitação da disponibilidade de ferro é um importante fator de defesa do hospedeiro (JOHNSON, 1988; SIQUEIRA, 2006; WILES *et al.*, 2008; OLIVEIRA, 2011 apud SANTOS, 2018).

Outro fator relevante é a formação do pili pelo gene *papC*. A proteína PapC está localizada na membrana externa de *E. coli* para formar um canal transmembrana, na qual subunidades de pilina estão anexadas. Contudo, a frequência desse pili na patologia dos pacientes é variável na literatura (SANTOS, 2018).

Vale ressaltar também o gene *kps*, responsável por codificar os antígenos capsulares K1 e K5. Acredita-se que o antígeno K1 interfira na ação do sistema complemento do hospedeiro, favorecendo a colonização da bactéria, principalmente em ITUs (SILVA *et al.*, 2017).

Epidemiologia

A ITU é uma patologia extremamente comum, considerada a segunda infecção mais prevalente na população, atrás apenas daquelas que acometem o sistema respiratório (GROSSMAN; CARONI, 2009 apud LACERDA *et al.*, 2015). Segundo Maia *et al.* (2013), ocorrem, no mínimo, cerca de 150 milhões de casos de infecção urinária por ano em todo o mundo. A ITU pode acontecer em ambos os sexos e em todas as idades, porém se destaca em alguns grupos etários, como mulheres jovens com vida sexual ativa, crianças até os seis anos de idade e idosos (MULLER; SANTOS; CORRÊA, 2008 apud ZIMMERMANN *et al.*, 2009).

COSTA, Igor Augusto Costa e *et al.* Infecção do trato urinário causada por *Escherichia coli*: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 1, p. 155-193, 2019

COSTA, Igor Augusto
Costa e *et al.* Infecção
do trato urinário causada
por *escherichia coli*:
revisão de literatura.
SALUSVITA, Bauru, v. 38,
n. 1, p. 155-193, 2019

Em geral, até o primeiro ano de vida, a infecção do sistema urinário é prevalente no sexo masculino devido ao maior número de malformações congênitas, como válvula de uretra posterior, hipospádia (abertura anormal na face ventral do pênis ou na bolsa escrotal) e epispádia (anormalidade no sulco e canal uretral que provoca abertura na face dorsal do pênis). Na fase pré-escolar, as meninas são mais acometidas, cerca de 10 a 20 vezes mais que os meninos. Essa prevalência se estende até a vida adulta e pode estar presente inclusive no período gestacional (HEILBERG *et al.*, 2003 apud TAVARES; MEDEIROS, 2016).

A incidência anual de ITU em mulheres é de cerca de 12%, sendo os picos de maior acometimento relacionados à atividade sexual, ao período gestacional e à menopausa (BRAGGIATO; LAZAR, 2016). A maior susceptibilidade feminina a episódios de ITU se deve ao menor comprimento da uretra, cerca de 5 centímetros em detrimento de 15 centímetros da masculina, além do fato de uretra e vagina estarem situadas mais próximas ao ânus. Desse modo, esses fatores favorecem a passagem de microrganismos para o canal condutor de urina, causando a infecção. Estima-se que cerca de 48% das mulheres apresentam ao menos um quadro de ITU durante toda a vida (KOCH *et al.*, 2008 apud OLIVEIRA *et al.*, 2014). Braggiato e Lazar (2016) citam ainda outros fatores de risco para o estabelecimento da patologia, como alterações da microbiota vaginal, diabetes mellitus, uso de diafragmas e espermicidas e incontinência urinária.

Em relação às gestantes, a prevalência de ITU é de cerca de 20%, o que se deve a alterações mecânicas e hormonais no trato urinário. Fatores como a dilatação do sistema coletor, a hipertrofia da musculatura longitudinal do ureter, o peristaltismo reduzido devido à ação da progesterona e o débito urinário aumentado, somados ao tônus vesical reduzido, propiciam a estase urinária e o refluxo vesico-ureteral, originando infecções (DUARTE *et al.*, 2008 apud TAVARES; MEDEIROS, 2016).

Já os homens têm maior prevalência de ITU a partir da quinta e sexta décadas de vida, em função da ocorrência de doenças prostáticas, que reduzem as propriedades antimicrobianas do líquido prostático e obstruem o fluxo, impedindo o esvaziamento completo da bexiga, além da instrumentalização das vias urinárias, como o uso de sondas vesicais por tempo prolongado. Também apresentam taxa de ITU elevadas homossexuais masculinos, visto que muitos praticam sexo anal sem a devida proteção, e indivíduos imunocomprometidos, como os portadores de HIV (RORIZ-FILHO *et al.*, 2010).

Fisiopatologia

Para desencadear o processo infeccioso, os microrganismos chegam ao trato urinário por via ascendente, hematogênica ou linfática. De acordo com dados clínicos, 95% das ITUs ocorrem por meio da ascensão dos agentes infecciosos da uretra para a bexiga, podendo atingir a medula renal. Dentre estes microrganismos, as bactérias da família *Enterobacteriaceae*, com destaque à *Escherichia coli*, são as mais comumente causadoras de infecção urinária (INFECÇÃO..., 2013).

Para que a colonização seja efetiva, é necessário que ocorra a aderência bacteriana à mucosa e ao introito vaginal e, posteriormente, ao urotélio uretral e vesical. Quando essa colonização da mucosa vesical se desenvolve, a infecção urinária é quase sempre limitada à bexiga. No entanto, as bactérias podem ascender e atingir o ureter e a pelve renal, por meio do refluxo vesico-ureteral, que será produzido devido ao comprometimento do mecanismo de antirrefluxo do meato uretral em decorrência do edema formado pela infecção previamente instalada. Dessa forma, as alterações no peristaltismo do canal de condução da urina e a aderência bacteriana atuam facilitando a chegada desse microrganismo aos rins. Neste local, podem ascender ainda mais, via papilas renais, e chegar aos túbulos contorcidos, onde podem se espalhar pelo parênquima e produzir a pielonefrite aguda. Esta última ascensão ocorre pelo refluxo pielotubular ou pela obstrução urinária, o que maximiza a pressão da pelve e favorece a via ascendente (RICCETTO, 2014).

As fímbrias são os principais fatores de virulência associados à patogênese de ITU. A adesina fim H é uma mediadora das ligações entre os receptores do hospedeiro e as glicoproteínas; além disso, é uma estrutura localizada na porção distal da fímbria 1, definida como um dos tipos prevalentes desses filamentos. Os receptores, como as integrinas, que são moléculas de superfície de adesão, facilitam a infecção. Já a glicoproteína uroplaquina encontrada na superfície da bexiga é um receptor fundamental para a adesina fim H. Sendo assim, as cepas invasoras conseguem se replicar antes da *E. coli*, se dissociar e migrar para fora da célula em forma de filamentos. Essa estratégia de invasão evita que as bactérias sejam destruídas por neutrófilos, o que favorece a colonização do urotélio. Ademais, o antígeno capsular K presente nas *E. coli* está muito associado à ITU, pois é responsável pela resistência bacteriana à fagocitose e à inflamação desencadeada no hospedeiro. Esses patógenos também possuem o chamado fator necrosante citotóxico 1 e a hemolisina alfa, que é tóxica para inúmeras células do hospedeiro e está associada à

COSTA, Igor Augusto Costa e *et al.* Infecção do trato urinário causada por *Escherichia coli*: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 1, p. 155-193, 2019

COSTA, Igor Augusto
Costa e *et al.* Infecção
do trato urinário causada
por *Escherichia coli*:
revisão de literatura.
SALUSVITA, Bauru, v. 38,
n. 1, p. 155-193, 2019

gravidade da infecção, tratando-se de um fator de virulência letal, que gera efeitos citotóxicos no epitélio renal, promovendo a cicatrização (MOTA, 2011).

É importante ressaltar que as bactérias induzem as células uroepiteliais a produzirem mediadores, que são as citocinas envolvidas na cascata inflamatória. No início desse processo, o LPS (lípidio A) dos patógenos estimula a síntese de interleucinas: IL-1; IL-6, que está associada à febre e ativa a resposta na fase aguda da pielonefrite; e IL-8, que é quimiotática, tendo a função de recrutar macrófagos até a superfície da mucosa, o que aumenta a resposta imune e ativa o ICAM-1, o qual maximiza a permeabilidade tubular, causando leucocitúria (MOTA, 2011).

Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas associados à ITU incluem polaciúria, urgência miccional, disúria, alteração na coloração, no odor e no aspecto da urina, com aparecimento de urina turva com alterações no sedimento urinário, hematúria, piúria - presença de leucócitos degenerados ou neutrófilos apoptóticos na urina (>10 mil leucócitos/mL), e/ou avermelhada pela presença de hematúria não dismórfica, causada pela presença de litíase e/ou pelo próprio processo inflamatório. É comum a ocorrência de dor abdominal associada à febre, mais perceptível em hipogástrio e em região dorsal. A ITU pode ser sintomática ou assintomática. Quanto à localização, ora pode comprometer o trato urinário baixo, o que caracteriza uma cistite ou uma uretrite, ora pode afetar simultaneamente o trato urinário inferior e o superior, configurando ITU alta, também denominada de pielonefrite (RORIZ FILHO *et al.*, 2010 apud BRAGGIATO; LAZAR, 2016).

É preciso ressaltar que a ITU baixa se apresenta habitualmente com disúria, urgência miccional, polaciúria, noctúria e dor suprapúbica; além disso, a febre nas infecções baixas não é usual (STAMM; COUTINHO, 1999 apud SILVA FO *et al.*, 2014). Já os antecedentes prévios de cistite devem sempre ser valorizados na anamnese. A ITU alta inicia-se habitualmente com quadro de cistite e contaminação via ascendente, sendo frequentemente acompanhada de febre elevada (>38°C), associada à calafrios e dor lombar uni ou bilateral e sinal de Giordano positivo. Febre, calafrios e dor lombar formam a tríade de sintomas característicos da pielonefrite, presentes na maioria dos casos, exceto em imunodeprimidos. A dor lombar pode se irradiar para o abdômen, flancos ou virilha, situação que sugere mais forte-

mente a presença de litíase renal associada (ARAÚJO *et al.*, 2012 apud BRAGGIATO, LAZAR, 2016).

Imunopatologia

Nosso organismo apresenta diversos mecanismos inatos e adaptativos para se defender de uma infecção do trato urinário pela *E. coli*. A primeira linha de defesa impede que a bactéria possa aderir à mucosa do trato urinário. Isso ocorre por dois mecanismos principais. Um deles é a grande quantidade de glicosaminoglicanos altamente sulfatados e aniônicos, que concedem impermeabilidade ao ureotélio e fornece propriedade contra a aderência microbiana (SCHWAB; JOBIN; KURTS, 2017). Outro mecanismo é a remoção do epitélio por atuação da fimbria da *E. coli*, que também induz a apoptose das células epiteliais e isso protege o organismo contra a infecção. A explicação para esse mecanismo é que a *E. coli* consegue inibir o complexo proteico fator nuclear kappa B (NFκB), responsável pela indução de genes pró-inflamatórios, ao mesmo tempo que induz genes antiapoptóticos (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015; SCHWAB; JOBIN; KURTS, 2017).

Também é interessante pontuar a importância da urina no mecanismo imune. A uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall), uma proteína de alto peso molecular presente na urina, é extremamente importante no combate à *E. coli*, pois consegue se ligar às fimbrias da bactéria, impedindo que ela se ligue aos receptores na superfície epitelial (REYGAERT, 2014). Essa proteína é classificada como um peptídeo antimicrobiano (PAM). PAMs são moléculas produzidas por leucócitos e células epiteliais. Outros PAMs atuam no combate à *E. coli*, por exemplo: defensinas, que auxiliam as células fagocíticas (α -defensinas) e impedem que a bactéria se ligue a células epiteliais (β -defensinas); catelicidinas recrutam leucócitos e formam poros nas células microbianas; lactoferrina sequestra íons ferro, o que é essencial para a bactéria produzir biofilme; ribonucleases, especialmente a ribonuclease 7, que aumenta durante infecções e atua na permeação e ruptura da membrana celular bacteriana (REYGAERT, 2014).

A atuação das células de defesa do organismo começa após a liberação de lipopolissacarídeos e peptideoglicanos pelo *E. coli*, que são reconhecidos pelos receptores tipo Toll (TLRs), desencadeando cascatas de produção de proteínas, que iniciam as respostas inflamatórias e imunes. O TLR mais importante no combate à *E. coli* é o TLR4 com a ajuda de seus co-receptores MD2 e CD14 (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). A ausência desse receptor faz com que o

COSTA, Igor Augusto Costa e *et al.* Infecção do trato urinário causada por escherichia coli: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 1, p. 155-193, 2019

COSTA, Igor Augusto
Costa e *et al.* Infecção
do trato urinário causada
por *Escherichia coli*:
revisão de literatura.
SALUSVITA, Bauru, v. 38,
n. 1, p. 155-193, 2019

sistema imune não consiga eliminar a *E. coli* tão eficientemente por conta de a uma redução no recrutamento de neutrófilos e da produção de citocinas e quimiocinas (BEHZADI; BEHZADI, 2016).

Nas infecções do trato urinário, os neutrófilos são as principais células de defesa atuantes. Essas células são as primeiras a chegar ao sítio de infecção e estão em maior número. Atuam fagocitando os microrganismos invasores e liberando as substâncias presentes nos seus grânulos, como lactoferrina e catelicidina (SCHWAB; JOBIN; KURTS, 2017).

Diagnóstico

O diagnóstico de qualquer ITU é iniciado com a história clínica detalhada, relatada ao médico pelo doente, com a coleta de dados como idade, sexo, vida sexual e história patológica pregressa (VIDAL, 2015). Além da anamnese, também são utilizados critérios clínicos, exames complementares e critérios microbiológicos (SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA, 2018).

O início de sintomas como disúria, polaciúria, urgência miccional e hematúria com ausência de vaginite é sugestivo de cistite. Já no caso de dor lombar, febre, calafrios, náuseas e vômito, mesmo sem sintomas de cistite, deve-se considerar possibilidade de pielonefrite, solicitar exame de urina simples (urina tipo I) (SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA, 2018).

Exames complementares e critérios microbiológicos

Os exames laboratoriais são amplamente utilizados no diagnóstico das ITUs, e os exames por imagem são reservados para complicações, envolvimento sistêmico e alterações anatômicas (SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA, 2018).

A fita reagente de urina (tira de teste físico-químico), por exemplo, é um exame laboratorial recomendado para mulheres não grávidas e sem fatores de complicação. No entanto, não deve ser utilizado como rotina, pois possui baixa sensibilidade (VIDAL, 2015; SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA, 2018). A utilização desse teste permite a identificação dos seguintes achados como indicadores de ITUs: nitritos, uma vez que apenas bactérias da família *Enterobacteriaceae* convertem nitratos em nitritos; esterase leucocitária, enzima produzida pelos leucócitos polimorfonucleares; e sangue (VIDAL, 2015).

O exame de urina simples (Urina tipo I) é outro parâmetro importante na análise semiquantitativa do sedimento urinário ao avaliar leucócitos (piócitos), bactérias (maioria dos casos) e eritrócitos (verifica-se hematúria em 30% dos casos) (VIDAL, 2015). A piúria é classificada pela presença de mais de cinco leucócitos por campo em um aumento de 400 vezes, que pode ser comprovada nesse diagnóstico (LIMA; CÂMARA; FONSECA, 2014; LACERDA *et al.*, 2015). Um critério indispensável a ser avaliado para diagnóstico de ITU é a presença de um certo número de bactérias presentes na urina; o cálculo é feito baseado nas unidades formadoras de colônias (SMELTZER; BARE, 2005 apud LACERDA *et al.*, 2015).

Vale ressaltar que a urocultura é considerada o Padrão Ouro para a identificação das bactérias para o diagnóstico de ITU, contudo o fato de o resultado não ficar disponível dentro de 24 horas é um dos motivos para iniciar a terapêutica empírica (VIDAL, 2015). Já a interpretação da urocultura, é positiva, sendo tradicionalmente definida como 100.000 unidades formadoras de colônia por mililitro (UFC/mL). No entanto, mulheres com cistite frequente têm contagem de colônias mais baixas (100-10.000 UFC/mL). Portanto, neste contexto clínico, a cultura de urina positiva é útil para a identificação correta do patógeno e para a determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos (SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA, 2018). No homem, o nível mínimo de UFC/mL para o diagnóstico de ITU parece ser 1000 UCF/mL, contudo a Associação Europeia de Urologia recomenda um limiar de $\geq 10^4$ UFC/mL (KASPER *et al.*, 2015; VIDAL, 2015).

Além disso, na bacteriúria assintomática, a urocultura pode ser positiva mesmo em gestante assintomática, em cerca de 2 a 7%, dependendo da população estudada. É mais frequente em múltiparas, pacientes com baixo nível socioeconômico, diabetes mellitus pré-existente e histórico de ITU. Nas mulheres assintomáticas, a bacteriúria é definida com a presença de uma cultura com ≥ 100.000 UFC/ml da mesma bactéria e uma com ≥ 100 UFC/ml de urina coletada diretamente da sonda vesical (GARCIA, 2017).

A hemocultura também é fundamental, porque, quando positiva, indica a presença de microrganismo na corrente sanguínea. Isso ocorre com uma frequência de 25% a 60% em pacientes com pielonefrite aguda, bem como a proteína C reativa, que também indica pielonefrite (COTRIM-NETO, 2009).

Os exames de imagem não são utilizados, uma vez que são reservados para casos de ITU complicada (pielonefrite), envolvimento sistêmico, presença de alterações anatômicas que podem tanto predispor quanto determinar uma evolução desfavorável ou em pacien-

COSTA, Igor Augusto Costa e *et al.* Infecção do trato urinário causada por *Escherichia coli*: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 1, p. 155-193, 2019

COSTA, Igor Augusto
Costa e *et al.* Infecção
do trato urinário causada
por *Escherichia coli*:
revisão de literatura.
SALUSVITA, Bauru, v. 38,
n. 1, p. 155-193, 2019

tes com infecção recorrente/ausência de resposta à terapia apropriada (SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA, 2018).

Tratamento

A antibioticoterapia empírica deve ser iniciada logo após a coleta adequada da urocultura, uma vez que seu resultado demora de 1 a 5 dias (ALANAZI; ALQAHTANI; ALEANIZY, 2018).

Para o tratamento de infecção urinária causada por *E. coli* em pacientes que não apresentam imunodeficiências, alterações anatômicas ou fatores agravantes, é utilizada nitrofurantoína mono-hidratada 2 vezes ao dia, por 5-7 dias, devido à mínima indução de resistência e poucos efeitos colaterais. Já a fosfomicida trometamol deve ser usada em dose única, para que ocorra a mínima indução de resistência e poucos efeitos colaterais, porém esta parece ter uma eficácia menor em relação à nitrofurantoína mono-hidratada, fluoroquinolonas, ofloxacina, ciprofloxacina e levofloxacina, que são altamente eficazes se usados durante 3 dias; no entanto existe uma alta propensão a danos ao organismo (BRAGGIATO; LAZAR, 2016).

A *E. coli* é o maior responsável pelas ITUs em gestantes, e os antibióticos mais utilizados para o tratamento dessas são ampicilina e cefazolina (CALEGARI *et al.*, 2012).

Atualmente, os β -lactâmicos, por exemplo, amoxicilina, cefaclor, Cefalexina, têm uma eficácia inferior associada a uma maior frequência de efeitos adversos, isso em comparação com outros agentes antimicrobianos para o tratamento da ITU não complicada. Dessa maneira, fica contraindicada sua utilização devido à elevada resistência bacteriana da *E. coli*. O aumento da resistência ao sulfametoxazol associado ao trimetoprim está disseminado por vários países. No Brasil, a resistência atual de *E. coli* é de 45,4%, o que inviabiliza seu uso no tratamento da cistite (BRAGGIATO; LAZAR, 2016).

Profilaxia

Antibióticos são usados de modo contínuo e em baixa dosagem para prevenção de ITUs recorrentes, e os mais utilizados com essa finalidade são o trimetoprima-sulfametoxazol e a nitrofurantoína (SILVA; OLIVEIRA, 2015).

Existem vacinas já disponíveis e outras em desenvolvimento para profilaxia de ITUs, principalmente de repetição. Destaca-se a vacina imunoestimulante oral – OM 8930/Uro-Vaxom®, que é constituída

por lisado de polissacarídeos de *E. coli*. (CARRARO; GAVA, 2012; TINOCO *et al.*, 2018). Outro exemplo é a vacina SolcoUrovac, que é, formada por 10 cepas de bactérias uropatogênicas inativadas. Seis sorotipos de *E. coli*, bem como cepas de *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterococcus faecalis*, que é administrada na forma de supositórios vaginais (CARRARO; GAVA, 2012). Logo, a opção pela imunoprofilaxia em vez da profilaxia antibiótica pode evitar o aumento das resistências aos antimicrobianos pela menor utilização destes (TINOCO *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

A *Escherichia coli* é responsável pelo desenvolvimento de vários tipos de doenças, sendo uma das mais prevalentes na sociedade a infecção do trato urinário, que acomete ambos os sexos e todas as idades, com prevalência maior entre mulheres. Essa bactéria pode ser classificada de acordo com manifestações clínicas, epidemiologia, fator de virulência da cepa e local anatômico da infecção.

Essa patologia pode ser assintomática ou sintomática. A complexidade disso, no caso das *E. coli* uropatogênicas, vai variar de acordo com a imunidade do hospedeiro, da carga bacteriana e do fator de virulência, sendo as fimbrias o fator mais importante no caso da ITU, pois apresentam adesinas fim H que medeiam a ligação entre as glicoproteínas de receptores do hospedeiro e a bactéria.

COSTA, Igor Augusto Costa e *et al.* Infecção do trato urinário causada por *Escherichia coli*: revisão de literatura. *SALUSVITA*, Bauru, v. 38, n. 1, p. 155-193, 2019

COSTA, Igor Augusto
Costa e *et al.* Infecção
do trato urinário causada
por *Escherichia coli*:
revisão de literatura.
SALUSVITA, Bauru, v. 38,
n. 1, p. 155-193, 2019

REFERÊNCIAS

ALANAZI, M. Q.; ALQAHTANI, F. Y; ALEANIZY, F. S. An evaluation of *E. coli* in urinary tract infection in emergency department at KAMC in Riyadh, Saudi Arabia: retrospective study. **Ann Clin Microbiol Antimicrob**, London, v. 17, n. 3, [sp], 2018.

BEHZADI, E.; BEHZADI, P. The role of toll-like receptors (TLRs) in urinary tract infections (UTIs). **Cent European J Urol**, Warsaw, v. 69, n. 4, p.404-410, 2016.

BRAGGIATO, C. R.; LAZAR, C. A. E. L. Infecção do trato urinário não complicada na mulher: relato de caso e revisão da literatura. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Sorocaba, v. 18, n. 4, p. 231-234, 2016.

BRESOLIN, N. L. Infecção do Trato Urinário. **Departamento Científico de Nefrologia • SBP**, Rio de Janeiro, v. 1, [sn], p 1-8, 2016.

CALEGARI, S. S. et al. Resultados de dois esquemas de tratamento da pielonefrite durante a gravidez e correlação com o desfecho da gestação. **Rev Bras Ginecol Obstet**, São Paulo, v. 34, n. 8, p. 369-375, 2012.

CARRARO, E. J. C.; GAVA, I. A. O uso de vacinas na profilaxia das infecções do trato urinário. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 178-183, 2012.

COTRIM NETO, C. C. Protocolo médico: infecção do trato urinário. **Hospital UNIMED Maceió**. 1. ed., Maceió. 2009.

FLORES-MIRELES, A. L. et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Springer Nature**, London, v. 13, n. 5, p. 269-284, 2015.

GARCIA, C. A. O. **Protocolo Clínico: infecção do trato urinário**. 1. ed. Ceará: MAEC, v.1, 2017.

INFECÇÃO urinária no adulto. **Portal.unimedbh.com.br**. Belo Horizonte: Ações UNIMEDBH, 2013. Disponível em: <<https://www.acoesunimedbh.com.br>>.

KASPER, D. L. et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 19. ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2015.

LACERDA, W. C. et al. Infecção urinária em mulheres: revisão da literatura. **Saúde em Foco**. 7. ed. [sl], [sv], [sn], p. 282-295, 2015. Disponível em: <http://www.unifia.edu.br/revista_eletronica/revistas/saude_foco/artigos/ano2015/artigo_infeccao.pdf>.

LIMA, D. X.; CÂMARA, F. P.; FONSECA, C. E. C. **Urologia: Bases do diagnóstico e Tratamento.** São Paulo: Atheneu, 2014.

MAIA, B.T. et al. Aspectos epidemiológicos dos portadores de infecção do trato urinário: uma revisão. **Revista Digital**, Buenos Aires, [sv], n. 180, [sp], maio, 2013.

MOTA, M. L. **Patogenia da infecção urinária.** 2011. 18p. Dissertação (Trabalho de conclusão de curso) - Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, São Paulo, 2011.

OLIVEIRA, A. L. D. et al. Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária. **Revista Uningá**, Maringá, v. 20, n. 3, p. 65-71, 2018.

PEREIRA, C. S. R.; CALHAU, P. Escherichia Coli e Infecção Urinária Recorrente em Pediatria. **Faculdade de medicina de Lisboa**, Lisboa, [sv], n. 12705, p. 1-19, 2016.

REYGAERT, W. C. Innate Immune Response to Urinary Tract Infections Involving Escherichia coli. **J Clin Cell Immunol**, Sunnyvale, v. 5, n. 6, p.54-58, 2014.

RICCETTO, C. L. Z. Infecção do trato urinário: fisiopatologia e diagnóstico. **Scribd**, [sl], [sv], [sn], p.1-4, 2014.

RORIZ FILHO, J. S. et al. Infecção do trato urinário. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 2, p. 118-125, 2010.

SANTOS, T. G. **Patotipagem, tipagem filogenética, determinação de resistência aos antimicrobianos em *Escherichia coli* uropatogênica.** 2018. 93p. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, Universidade Federal de Goiás, Jataí, 2018.

SCHWAB, S.; JOBIN, K.; KURTS, C. Urinary tract infection: recent insight into the evolutionary arms race between uropathogenic *Escherichia coli* and our immune system. **Oxford University Press (OUP)**, Oxford, v. 32, n. 12, p.1977-1983, 2017.

SILVA, A. C. S.; OLIVEIRA, E. A. Atualização da abordagem de infecção do trato urinário na infância. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 91, n. 6, p. 2-10, 2015.

SILVA, F. O. et al. Caracterização das infecções do trato urinário e a relação com os distintos ambientes hospitalares. **Journal of Nursing UFPE**, Recife, v. 8, n. 5, p. 1221-8, 2014.

SILVA, H. R. A. et al. Avaliação dos genes de virulência e formação dos biofilmes em *Escherichia coli* isoladas em um laboratório clíni-

COSTA, Igor Augusto Costa e *et al.* Infecção do trato urinário causada por *escherichia coli*: revisão de literatura. **SALUSVITA**, Bauru, v. 38, n. 1, p. 155-193, 2019

COSTA, Igor Augusto
Costa e *et al.* Infecção
do trato urinário causada
por *Escherichia coli*:
revisão de literatura.
SALUSVITA, Bauru, v. 38,
n. 1, p. 155-193, 2019

co de presidente prudente/SP. *Colloq Vitae*, Presidente Prudente, v. 9, n. 3, p.13-23, set-dez 2017.

SILVA, L. M. et al. *Escherichia coli* isoladas de infecção urinária em gestantes: perfil de resistência aos antimicrobianos. *Encicl Biosf*, Goiânia, v. 10, n. 19, p. 231-239, 2014.

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA. Diretriz assistencial: Infecção urinária em adultos. **Diretoria de Prática Médica**. São Paulo, 3. ed. 2018.

TAVARES, V. B.; MEDEIROS, C. S. Infecção do trato urinário na gravidez uma revisão de literatura. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde**, Maceió, v. 2, n. 3, p. 67-74, 2017.

TINOCO, M. et al. Polissacarídeo de *Escherichia coli* na Prevenção da Infecção do Trato Urinário Recorrente: Uma Revisão Baseada na Evidência. **Acta Med Port**, Lisboa, v. 31, n. 3, p. 165-169, 2018.

VIDAL, H. E. S. **Agentes etiológicos de infecções urinárias em ambulatório**. 2015. 91p. Dissertação (Mestrado em Biomedicina Molecular) - Departamento de Ciências Médicas, Universidade de Aveiro, Aveiro, 2015.

ZIMMERMANN, M. H. et al. Perfil epidemiológico da infecção no trato urinário. **Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde**, Ponta Grossa, v. 15, n. 2, p. 33-42, 2011.

