

ESCHERICHIA COLI EM INFECÇÕES URINARIAS

Anna Alice Nicolini

INTRODUÇÃO

As infecções urinárias apresentam-se como uma das principais infecções bacterianas que afetam o Ser Humano, ocupando o segundo lugar, ficando atrás apenas das infecções respiratórias. Considera-se infecção urinária a presença de bactérias em qualquer parte do sistema urinário (rins, ureteres, bexiga), com exceção da uretra, que poderá ser colonizada com flora normal, como os lactobacilos e as neisserias não patogênicas. Consoante o local anatômico atingido, a infecção recebe nomes diferentes. Assim a colonização do rim designa-se de pielonefrite, da bexiga cistite e da uretra denomina-se de uretrite.

As ITUs podem acometer homens e mulheres em todas as faixas etárias, com variadas apresentações. O trato urinário inferior é um sistema estéril, podendo sofrer contaminação e colonização de bactérias que ascendem da região perineal. Os principais fatores envolvidos na patologia das ITUs estão associados aos mecanismos de defesa do hospedeiro ou virulência das bactérias envolvidas. As manifestações clínicas podem variar desde pacientes assintomáticos, passando por queixas miccionais, quadros febris, alteração do comportamento em crianças e idosos, até quadros sépticos.

As ITUs podem manifestar-se em qualquer idade. Entretanto, existe uma maior prevalência em três grupos etários: crianças até os seis anos de idade, mulheres jovens com vida sexual ativa e na população com mais de 60 anos de idade.

Os principais sintomas que a infecção urinária provoca são a disúria, polaciúria, ardor ao urinar, urgência miccional, urina com cheiro fétido, alterações na cor, dificuldade de iniciar a micção, eliminação de sangue na urina, dor na parte inferior do abdômen, febre, calafrios, dor lombar, náuseas e vômitos. As crianças poderão apresentar sintomas menos específicos. A intensidade e prevalência de sintomas poderão variar entre os indivíduos.

Epidemiologia

Uma das formas de classificar as infecções urinárias é entre as adquiridas em comunidade, associadas a Seres Humanos não institucionalizados e hospitalares, que acometem doentes internados em instituições de saúde. A *Escherichia coli* é a mais prevalente, contudo com percentagens bem diferentes. No caso das infecções adquiridas em comunidade tem uma incidência de cerca de 80% e nas infecções hospitalares a sua prevalência é mais baixa, situando-se nos 50 a 60%.

Nas infecções adquiridas em comunidade, são ainda representativas o *Staphylococcus saprophyticus* (maioritariamente em mulheres jovens e sexualmente ativas), *Proteus spp* e *Klebsiella spp*, embora com porcentagens de infecções urinárias muito mais baixas, na ordem dos 10 a 15%. Em relação aos *Staphylococcus aureus*, estes representam cerca de 3,9% das infecções urinárias extra-hospitalares.

Nas infecções adquiridas em meio hospitalar, as estirpes com maior expressão são a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, enterobactérias e fungos, entre outros microrganismos, a maioria considerados oportunistas.

Homens e mulheres com idade avançada apresentam maior prevalência de hiperatividade detrusora, perda da capacidade contrátil com presença de resíduo pós-miccional. Essas alterações podem contribuir para a colonização bacteriana do trato urinário inferior. Nas mulheres com hipoestrogenismo ocorre mudança da flora vaginal normal com diminuição dos lactobacilos e aumento do pH em torno de 5,5 (pH normal entre 3,0), levando a uma maior propensão de colonização local por enterobactérias.

A localização da uretra em posição mais inferior e seu menor comprimento no sexo feminino explica o fato de as mulheres serem mais acometidas que os homens em todas as faixas etárias.

Patogênese

Em virtude de suas habilidades de colonizar, persistir e induzir inflamação do trato urinário cepas de *E. coli* são selecionadas da flora fecal tornando-se uropatogênicas. A infecção do trato urinário (ITU) é a forma mais comum de infecção extra-intestinal causada por *E. coli*, que é o principal agente desta infecção, sendo também uma das fontes mais comuns de bacteremia em indivíduos hospitalizados.

Para que possa colonizar e causar doença no hospedeiro, muitos agentes bacterianos desenvolveram mecanismos necessários para colonizar, invadir e persistir no hospedeiro, uma vez que, após a entrada o micro-organismo fica exposto ao sistema de defesa do hospedeiro.

Uma das maiores defesas do trato urinário é ação da lavagem com a urina, uma bactéria que não adere poderá ser expulsa facilmente do organismo, sendo que, a aderência de *E. coli* nas células uroepiteliais protege a bactéria da lavagem urinária e aumenta sua habilidade de multiplicar e invadir o tecido renal. Sendo a adesão o passo inicial relacionado à patogênese da infecção e um pré-requisito para a colonização e infecção.

Os fatores de virulência podem permitir a colonização das superfícies da mucosa, a lesão e invasão dos tecidos, superação dos mecanismos de defesa e incitação da resposta inflamatória, podendo ser utilizado pelo micro-organismo em diferentes combinações, com diferentes caminhos moleculares.

A aderência é um fenômeno específico de reconhecimento entre o microrganismo e as células do hospedeiro humano infectado e ocorre entre as adesinas fimbriais e não fimbriais e seus receptores correspondentes na superfície celular.

A adesão específica é mediada por proteínas bacterianas denominadas adesinas, que podem ser chamadas de fimbrias ou pili, que permitem o sucesso no início das infecções. Essas adesinas são muito importantes na virulência da bactéria e em particular podem ser também um passo fundamental para o desenvolvimento da sepse. Além disso, adesinas representam um passo essencial no início da formação do biofilme. *E. coli* uropatogênica tem sido encontrada formando biofilme bacteriano, fator que confere importantes vantagens a estes microrganismos como resistência à desidratação e oxidação e maior tolerância a detergentes e antibióticos.

Fimbrias tipo P, que são manose resistente e estão fortemente associadas à pielonefrites e em menor grau a cistite, devido à manose ser o principal componente glicolípídico da membrana celular renal, que também é o principal receptor para a fimbria P.

Os fatores universalmente envolvidos no início da formação do biofilme em *E. coli* são: fimbria tipo 1 e do tipo P, que estão envolvidas na adesão inicial da bactéria ao substrato, ao antígeno 43, na agregação inter-bacteriana e na presença de fimbria curli (É uma fimbria amilóide capaz de promover tanto ligação bactéria-bactéria, agregação, quanto a ligação da bactéria-superfície) que medeia a interação inter-bactéria e também bactéria-superfície.

Outros fatores podem contribuir para a uropatogenicidade bacteriana, como a produção de toxinas (hemolisinas, fatores necrosantes citotóxicos), enzimas extracelulares, resistência à atividade bactericida do soro. A multiplicidade e associação de fatores de virulência têm sido importantes no desenvolvimento de ITU podendo aumentar a patogenicidade de um isolado de UPEC.

A fimbria do tipo1 é muito bem distribuída dentro da família Enterobacteriaceae, tanto em membros patogênicos como em membros não patogênicos. Em muitos casos, por exemplo, em UPEC, parece ser essencial na adesão bacteriana ao

epitélio da bexiga e então estabelecimento da infecção, como no caso da cistite , favorecendo a internalização bacteriana ao epitélio da bexiga, um fato que então pode levar a fase crônica da cistite.

Fimbrias do tipo S são adesinas relatadas em muitos isolados de infecção do trato urinário, sendo expressas principalmente por estirpes causadoras de sepse e meningite. Essas adesinas são chamadas de tipo S devido sua ligação específica com receptor contendo sialyl-galactose.

Resistência a Antibióticos

O mundo está enfrentando uma séria crise no sentido de uma crescente resistência às drogas antibacterianas, de modo que esse fator se apresenta como uma séria ameaça para o manejo das doenças infecciosas. O aumento nas taxas de resistência entre vários micro-organismos, e, de um modo particular entre as E. coli uropatogênicas (UPECs) têm causado grande preocupação em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

As bactérias vêm sendo avaliadas quanto à sua sensibilidade aos antibióticos e é fato que a resistência pré-existe a estes agentes (resistência natural, inata) adquiridas por mutação ou por transferência de genes de resistência oriundas de outras bactérias. Já foram definidos os mecanismos de ação dos antimicrobianos, seja por meio de atividade bactericida, seja através de atividade bacteriostática, sendo alguns padrões estudados como: ação inibitória na síntese da parede celular, alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática, inibição ou alteração da síntese proteica e atuação nos ácidos nucléicos são os mecanismos descritos, para que o antibiótico atue, ele precisa se ligar a um determinado sítio da bactéria para interferir em seu metabolismo. Neste sentido, as bactérias desenvolveram formas de sobrevivência tais como: bomba de efluxo, impenetrabilidade, proteção ribossômica, beta-lactamases e beta-lactamases de espectro estendido, tornando-se mais resistentes aos antibióticos, fator de risco no manejo de doenças infecciosas.

Diagnóstico

O diagnóstico de ITU em geral é feito por meio da análise do sedimento urinário e confirmado pela urocultura. O exame de urina pode apresentar falso-negativo quando a urina é coletada em estágio muito inicial, antes de acontecerem as reações inflamatórias, e a urocultura também pode não apresentar crescimento bacteriano em casos em que o paciente fez uso de antibióticos antes da coleta ou

ainda fez uso de antissépticos para limpeza local antes da coleta. Os falso-positivos do estudo do sedimento urinário ocorrem geralmente por contaminações na coleta durante a micção. A fim de evitar contaminação, a coleta deve ser feita após higiene adequada e desprezando o jato inicial. Outras formas de coleta estéril podem ser feitas por cateterização ou por aspiração suprapúbica.

No exame de sedimento urinário a presença de leucócitos, bactérias ou mesmo hemácias em pacientes sintomáticos presume o diagnóstico de ITU. A presença de piúria (referências de acordo com o laboratório utilizado) tem uma sensibilidade de 80% a 95% e especificidade de 50% a 76% para o diagnóstico de ITU.

Decorridas algumas horas da sementeira da urina nas placas de cultura pode ser feita a leitura dos resultados. Geralmente se utilizam valores de corte de 100.000 unidades formadoras de colônia por mL (ufc/mL).

Urocultura. A cultura de urina quantitativa, avaliada em amostra de urina colhida assepticamente, jato médio, poderá fornecer, na maioria dos casos, o agente etiológico causador da infecção e trazer subsídio para a conduta terapêutica. Sua importância crescerá quando, diante de falha da terapia empírica, possibilitará a realização do teste de sensibilidade *in vitro* (antibiograma), que orientará uma nova conduta terapêutica.

Teste de sensibilidade *in vitro* a antimicrobianos (TSA). O antibiograma, como é habitualmente reconhecido este exame, atua complementarmente à cultura de urina. Na rotina das cistites não complicadas, sua utilidade é pequena, haja vista a predominância maciça e resolutiva da terapia empírica. No entanto, naqueles casos em que ocorre falha desse tipo de terapia, nas pielonefrites e nas infecções urinárias hospitalares, a presença do antibiograma é de grande utilidade. Igualmente sua importância cresce nas cistites complicadas, quando o risco de insucesso da terapia empírica aumenta. O antibiograma fornecerá os antimicrobianos potencialmente úteis a serem prescritos.

LOPES, Hélio Vasconcellos; TAVARES, Walter. Diagnóstico das infecções do trato urinário. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 51, n. 6, p. 306-308, Dec. 2005 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302005000600008&lng=en&nrm=iso>. access on 09 Sept. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302005000600008>.

RODRIGUES, Francisco José; BARROSO, Ana Paula. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do tracto urinário. **Rev. Port. Sau. Pub.**, Lisboa , v. 29, n. 2, p. 123-131, jul. 2011 . Disponível em <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0870-90252011000200005&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 14 out. 2018.

HEILBERG, Ita Pfeferman; SCHOR, Nestor. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário: ITU. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 49, n. 1, p. 109-116, jan. 2003 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000100043&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 14 out. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302003000100043>.

CERGOLE-NOVELLA, Maria C.; PIGNATARI, Antonio C.C.; GUTH, Beatriz E.C.. Adhesion, biofilm and genotypic characteristics of antimicrobial resistant Escherichia coli isolates. **Braz. J. Microbiol.**, São Paulo , v. 46, n. 1, p. 167-171, Mar. 2015 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-83822015000100167&lng=en&nrm=iso>. access on 17 Oct. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S1517-838246120140077>.

TIBA, Monique Ribeiro; NOGUEIRA, Gustavo Prado; LEITE, Domingos da Silva. Estudo dos fatores de virulência associados à formação de biofilme e agrupamento filogenético em Escherichia coli isoladas de pacientes com cistite. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba , v. 42, n. 1, p. 58-62, Feb. 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822009000100012&lng=en&nrm=iso>. access on 16 Oct. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822009000100012>.