PATOGÊNESE, FATORES DE VIRULÊNCIA E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

BERNARDO MATTIELLO CAZELLA

RESUMO

As infecções do trato urinário (ITU) correspondem às infecções da uretra (uretrite), bexiga (cistite) e rins (pielonefrite), são causadas por uma variedade de microrganismos, sobretudo bactérias Gram-negativas, e têm significância clínica e epidemiológica importantes. Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre essas infecções, com enfoque nos fatores de virulência aos quais os organismos lançam mão para obterem êxito no processo de colonização e infecção, e no diagnóstico e identificação laboratorial desse grupo de doenças. Realizou-se uma busca, na base PubMed, de estudos envolvendo os fatores de viruência e o diagnóstico das ITUs. A pesquisa mostrou que os principais fatores de virulência são pilli, exopolissacarídeos, flagelos, biofilme, filamentação, produção de toxinas como fator necrosante citotóxico, hemolisina, aglutinina tóxica, urease, proteases, α-hemolisina e sideróforos. Esses fatores contribuem para a migração dos microrganismos do local de entrada para a uretra, bexiga e rins. Também auxiliam a enganar o sistema imunológico do hospedeiro, obter alimento e sobreviver por mais tempo nos tecidos infectados. O diagnóstico das ITUs, apesar dos sintomais clínicos (dor ao urinar, aumento na frequência urinária, dor suprapúbica, hematúria, febre, dor no flanco e sensibilidade no ângulo costovertebral) muitas vezes presentes no hospedeiro, é confirmado através de crescimento bacteriano em cultura de amostra de urina, em contagem superior a 100.000 UFC/mL para amostras de jato médio e superior a 10.000 UFC/mL para amostras cateterizadas.

Palavras-chave: infecções do trato urinário; bacteriúria; pielonefrite; diagnóstico; fatores de virulência.

1 INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU) estão entre principais infecções associadas à assistência à saúde, afetam cerca de 150 milhões de pessoas a cada ano no mundo e representam substanciais morbidade, mortalidade e carga econômica. São as infecções da uretra (uretrite), bexiga (cistite) ou rim (pielonefrite). Causadas por uma variedade de patógenos – sejam bactérias Gram-negativas e Gram-positivas ou fungos – têm como microrganismos mais frequentes a *Escherichia coli*, a *Klebsiella pneumoniae*, o *Proteus mirabilis*, o *Enterococcus faecalis* e o *Staphylococcus saprophyticus*. Um estudo mostrou que a *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) é a causa de aproximadamente 80% das ITUs (FLORES-MIRELES et al., 2015; HUANG et al., 2021; KLEIN; HULTGREN, 2020; SOUSA et al., 2022).

Sabe-se que o risco individual para a infecção depende de vários fatores, incluindo sexo, idade, atividade sexual, história familiar, comorbidades médicas e uma história individual de ITU. As mulheres são mais vulneráveis às ITUs em decorrência das características fisiológicas e estruturais da uretra feminina. Mais de 60% das mulheres

DOI: 10.51161/bacterion/18598

apresentam pelo menos uma ITU durante a vida e, destas, 20-30% apresentam ITU recorrente nos 6 meses subsequentes à infecção primária (HUANG et al., 2021).

Clinicamente, as ITUs são categorizadas como não complicadas ou complicadas. A cistite aguda em pacientes pré-menopáusicas não grávidas e sem anormalidades funcionais do trato urinário é classificada como não complicada. Por outro lado, a cistite é classificada como uma ITU complicada em pacientes grávidas, imunocomprometidos, com anormalidades funcionais do trato urinário, cateter de demora ou histórico de transplante renal, e estão associadas a fatores que comprometem o trato urinário ou a defesa do hospedeiro, como: obstrução urinária, retenção por doença neurológica e presença de corpos estranhos como cálculos. Aproximadamente 0,34% dos patógenos que causam cistite ascendem através dos ureteres para o rim, onde causam uma infecção da pelve renal, cálices e córtex, a pielonefrite. Se não forem corretamente tratados, eles podem se espalhar do rim para a corrente sanguínea (bacteremia) e levar à septicemia, se houver resposta inflamatória sistêmica. Dos pacientes que chegam ao pronto-socorro com sepse, 27% de todos os casos podem ser atribuídos a um isolamento urinário prévio (HSU; MELZER, 2018; SEYMOUR et al., 2017).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Revisão bibliográfica a partir da coleta de dados recentes na base PubMed, utilizando diferentes combinações dos descritores “Urinary Tract Infections”, “Bacteriuria”, “Pyelonephritis”, “Virulence Factors” e “Clinical Laboratory”.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma ITU normalmente começa com contaminação periuretral por um microrganismo residente no intestino (embora possa de iniciar quando bactérias se ligam a um cateter vesical, um cálculo renal ou na bexiga, ou quando são retidas no trato urinário por uma obstrução física). Em seguida, há colonização da uretra e migração do patógeno para a bexiga. Na bexiga, as interações hospedeiro-patógeno determinam se eles obterão êxito na colonização ou serão eliminados pelo sistema imunológico: adesinas bacterianas reconhecem receptores no epitélio da bexiga e mediam a colonização. Quando os microrganismos invadem o epitélio da bexiga, produzem toxinas, proteases e sideróforos para liberar nutrientes das células hospedeiras. Conforme aumenta sua multiplicação, superam a vigilância imunológica do hospedeiro e podem ascender aos rins, colonizar o epitélio renal e produzir toxinas prejudiciais aos tecidos. Assim, são capazes de atravessar a barreira epitelial tubular e acessar a corrente sanguínea, iniciando a bacteremia (FLORES-MIRELES et al., 2015)

Um importante fator de risco para ITU é o uso de cateter vesical, uma vez que a sua implantação na bexiga é acompanhada por várias alterações imunológicas e histológicas, incluindo edema, esfoliação epitelial, metaplasia e inflamação. Há, ainda, a possibilidade de formação de biofilmes nas paredes do cateter, o que dificulta o tratamento e pode elevar o risco de complicações e a mortalidade (KLEIN; HULTGREN, 2020).

Muitos são os fatores de virulência que podem aumentar as chances de sucesso do microrganismo. Alguns patógenos iniciam a ITU usando pilli que facilitam a adesão e a invasão. Esses mesmos *pilli*, associados a exopolissacarídeos, flagelos e outras fibras adesivas, formam uma comunidade bacteriana multicelular que é protegida de respostas imunes, agentes antimicrobianos e outros estresses, o biofilme (DANESE et al., 2000; DIGGLE et al., 2006; JACOBSEN; SHIRTLIFF, 2011).

Outro fator de virulência é a capacidade de alteração morfológica que algumas bactérias apresentam, como a filamentação que alguns organismos adotam para contornar o sistema imunológico do hospedeiro (JUSTICE et al., 2008).

DOI: 10.51161/bacterion/18598

A *E. coli* secreta fator necrosante citotóxico, que afeta a actina na célula hospedeira, adentra a célula, causando rearranjos do citoesqueleto e enrugamento da membrana celular, o que permite o aumento da internalização bacteriana. O *P. mirabilis* produz duas toxinas, a hemolisina e a aglutinina tóxica, que fazem lesão tecidual e favorecem disseminação microbiana para os rins. A *P. aeruginosa* produz elastases, exoenzima S e fosfolipase C hemolítica, que também facilitam sua disseminação para os rins (CATHCART et al., 2011; CESTARI et al., 2013; GARCIA et al., 2013).

Organismos como P. *mirabilis, S. saprophyticus, K. pneumoniae e P. aureginosa* produzem urease, uma enzima que catalisa a hidrólise da uréia em dióxido de carbono e amônia, resultando em elevação do pH urinário e, consequentemente, formando cristais de fosfato de cálcio e precipitados de fosfato triplo amoníaco-magnesiano, que ajudam na formação do biofilme. O acúmulo de amônia torna-se tóxico para as células uroepiteliais, induzindo dano tecidual direto (DHAKAL; MULVEY, 2012).

Como o ambiente da bexiga é limitado em nutrientes, os patógenos produzem proteases e toxinas que danificam o tecido do hospedeiro para liberar nutrientes. A UPEC secreta alta concentração de α-hemolisina, que lisa as células epiteliais para obter ferro e outros nutrientes (DHAKAL; MULVEY, 2012). Como o ferro é essencial para processos fisiológicos bacterianos e fúngicos (como replicação de DNA, transcrição, metabolismo e geração de energia), alguns patógenos desenvolveram estratégias para obter ferro do hospedeiro: além da α-hemolisina, um dos mecanismos mais sofisticados que para obtenção de ferro são os sideróforos, uma maquinaria molecular que obtém, transporta e internaliza o nutriente no microrganismo (CAZA; KRONSTAD, 2013).

Os sintomas clínicos mais comuns das ITUs são: a) dor ao urinar, aumento na frequência urinária, dor suprapúbica e hematúria, para infecções não complicadas e b) febre, dor no flanco e sensibilidade no ângulo costovertebral, para infecções complicadas. O diagnóstico, entretanto, é realizado formalmente através de um exame de cultura de urina (urocultura) com resultado positivo, embora outros achados laboratoriais estejam fortemente associados, como piúria e hematúria. Para a realização da urocultura, a amostra de urina deve preferencialmente ser o jato médio da primeira micção do dia, ou então após retenção vesical de, pelo menos, duas horas.

O exame é realizado através da técnica de semeadura quantitativa da amostra em meio de cultura. De acordo com a Anvisa a amostra de urina deve ser semeada com alça calibrada de 10 µL em Ágar CLED. Pode-se optar por semear em outros meios, como os cromogênicos, levando em conta a experiência dos profissionais no uso e na interpretação desses meios. Para urinas com suspeita de elevada contagem ou infecção mista, pode-se semear com alça de 1 µL (KLEIN; HULTGREN, 2020; ANVISA, 2010).

De acordo com a Anvisa consideram-se indicativas de ITU contagens superiores a 100.000 UFC/mL para amostras de jato médio e superiores a 10.000 UFC/mL para amostras cateterizadas. Para pacientes sintomáticos sob antibioticoterapia, gestantes, recém-nascidos e com infecção urinária de repetição consideram-se significativas contagens inferiores. A realização do exame concomitante ao uso de antimicrobianos pode impedir o crescimento in vitro de microrganismos e resultar em resultados falso-negativos (ANVISA, 2004).

Após o isolamento do microrganismo causador da infecção, procede-se com a realização do Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA), ou antibiograma.

Tradicionalmente, os antibióticos de amplo espectro têm sido a droga de escolha para combater as ITUs comunitárias e hospitalares. As ITUs, todavia, estão se tornando cada vez mais difíceis de tratar devido ao surgimento generalizado de uma série de mecanismos de resistência a antibióticos. Infecções por patógenos resistentes são associadas a alta morbidade e mortalidade e aumento do custo de hospitalização (KLEIN; HULTGREN, 2020).

Os membros da família Enterobacteriaceae, incluindo *E. coli* e *K. pneumoniae*,

DOI: 10.51161/bacterion/18598

possuem plasmídeos adquiridos que codificam β-lactamases de espectro estendido (ESBLs), que espalham a resistência às cefalosporinas de terceira geração, bem como a outros antibióticos. Outros membros da família Enterobacteriaceae produzem as β-lactamases classe C (enzimas AmpC) que são ativas contra as cefamicinas e cefalosporinas de terceira geração, e resistentes aos inibidores das β-lactamases. As carbapenemases, que dão ao microrganismo a capacidade neutralizar os carbapenêmicos, foram detectadas inicialmente na *Klebsiella pneumoniae* (KPC), mas agora estão presentes em toda esta família Enterobacteriaceae e podem ser encontradas em outros microrganismos Gram-negativos, como P. aeruginosa (GUPTA; BHADELIA, 2014).

4 CONCLUSÃO

As infecções do trato urinário representam uma das mais frequentes infecções que atingem os seres humanos, com importante relação com infecções associadas à assistência à saúde. Os microrganismos causadores das ITUs lançam mão de uma série de estratégias para invadir os tecidos e órgãos e se reproduzirem, bem como para contornar o sistema imunológico do hospedeiro. Os fatores de virulência são muitos e variam de acordo com o gênero bacteriano causador da infecção.

O diagnóstico laboratorial é fundamental para a determinação da etiologia da infecção, sobretudo quando isolado um ou mais microrganismos em exame microbiológico. O teste de sensibilidade aos antimicrobianos representa uma ferramente essencial para o sucesso terapêutico e adequado desfecho do quadro clínico, sobretudo no cenário de crescente resistência aos antimicrobianos.

REFERÊNCIAS

CATHCART, G. R. A. et al. Novel Inhibitors of the Pseudomonas aeruginosa Virulence Factor LasB: a Potential Therapeutic Approach for the Attenuation of Virulence Mechanisms in Pseudomonal Infection ▿ . **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 6, p. 2670–2678, jun. 2011.

CAZA, M.; KRONSTAD, J. W. Shared and distinct mechanisms of iron acquisition by bacterial and fungal pathogens of humans. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 3, p. 80, 19 nov. 2013.

CESTARI, S. E. et al. Molecular detection of HpmA and HlyA hemolysin of uropathogenic Proteus mirabilis. **Current Microbiology**, v. 67, n. 6, p. 703–707, dez. 2013.

DANESE, P. N. et al. The outer membrane protein, antigen 43, mediates cell-to-cell interactions within Escherichia coli biofilms. **Molecular Microbiology**, v. 37, n. 2, p. 424–432, jul. 2000.

DHAKAL, B. K.; MULVEY, M. A. The UPEC pore-forming toxin α-hemolysin triggers proteolysis of host proteins to disrupt cell adhesion, inflammatory, and survival pathways. **Cell Host & Microbe**, v. 11, n. 1, p. 58–69, 19 jan. 2012.

DIGGLE, S. P. et al. The galactophilic lectin, LecA, contributes to biofilm development in Pseudomonas aeruginosa. **Environmental Microbiology**, v. 8, n. 6, p. 1095–1104, jun. 2006.

FLORES-MIRELES, A. L. et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of

DOI: 10.51161/bacterion/18598

infection and treatment options. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 13, n. 5, p. 269–284, maio 2015.

GARCIA, T. A. et al. Cytotoxic necrotizing factor 1 and hemolysin from uropathogenic Escherichia coli elicit different host responses in the murine bladder. **Infection and Immunity**, v. 81, n. 1, p. 99–109, jan. 2013.

GUPTA, K.; BHADELIA, N. Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 1, p. 49–59, mar. 2014.

HSU, D.; MELZER, M. Strategy to reduce E. coli bacteraemia based on cohort data from a London teaching hospital. **Postgraduate Medical Journal**, v. 94, n. 1110, p. 212–215, abr. 2018.

HUANG, L. et al. Urinary Tract Infection Etiological Profiles and Antibiotic Resistance Patterns Varied Among Different Age Categories: A Retrospective Study From a Tertiary General Hospital During a 12-Year Period. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 813145, 2021.

JACOBSEN, S. M.; SHIRTLIFF, M. E. Proteus mirabilis biofilms and catheter-associated urinary tract infections. **Virulence**, v. 2, n. 5, p. 460–465, out. 2011.

JUSTICE, S. S. et al. Morphological plasticity as a bacterial survival strategy. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 6, n. 2, p. 162–168, fev. 2008.

KLEIN, R. D.; HULTGREN, S. J. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 18, n. 4, p. 211–226, abr. 2020.

SEYMOUR, C. W. et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 23, p. 2235–2244, 8 jun. 2017.

SOUSA, M. F. et al. Microbiological and microstructural analysis of indwelling bladder catheters and urinary tract infection prevention. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 56, p. e20210552, 2022.

DOI: 10.51161/bacterion/18598