



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

RACHELE DA SILVA ESCOLI

***PIELONEFRITE AGUDA - FACTORES DE RISCO E
ETIOPATOGENIA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR ARNALDO FIGUEIREDO
DR. PEDRO SIMÕES**

MARÇO/2012

Índice

1.	Resumo.....	1
2.	Abstract	4
3.	Abreviaturas	6
4.	Introdução.....	7
5.	Objectivos.....	9
6.	Material e Métodos.....	9
7.	Resultados	11
7.1.	Pielonefrite aguda.....	11
7.1.1.	Definição	11
7.1.2.	Classificação da PA [11].....	11
7.1.3.	Epidemiologia	13
7.1.4.	Etiologia	14
7.1.5.	História natural da bacteriúria e pielonefrite.....	15
7.1.6.	Fisiopatologia	18
7.1.7.	Patogénese.....	25
7.1.8.	Factores de risco.....	28
7.2.	Patologia obstrutiva	34
7.2.1.	Prevalência	34
7.2.2.	Classificação.....	35
7.2.3.	Etiologia	36

7.2.4.	Patogénese	44
7.2.5.	Obstrução do tracto urinário e PA	51
7.3.	Refluxo vesicoureterico	55
7.3.1.	Definição	55
7.3.2.	Epidemiologia	55
7.3.3.	Anatomia relevante	58
7.3.4.	Etiologia do RVU	59
7.3.5.	Graus do RVU	62
7.3.6.	Patofisiologia do RVU	63
7.3.7.	Patofisiologia da Pielonefrite e cicatrizes renais	67
7.4.	Gravidez	71
7.4.1.	Patogénese	73
8.	Discussão e Conclusão	77
9.	Agradecimentos	81
10.	Bibliografia	82

1. Resumo

Introdução e objectivos

As infecções do tracto urinário são das doenças urológicas mais comuns e contam com gastos elevadíssimos. Apesar de haver factores de risco assumidamente associados à pielonefrite aguda, há múltiplos factores que estão subavaliados.

Pretende-se fazer uma revisão bibliográfica dos artigos científicos publicados, que tratam do tema “Pielonefrite aguda”, abordar os diferentes factores de riscos e etiopatogenia, dando enfoque a 3 dos mesmos: patologia obstrutiva, refluxo vesicoureterico e gravidez.

Material e Métodos

Identificou-se e reviu-se a literatura em língua Inglesa, acerca do tema “Pielonefrite aguda - factores de risco e etiopatogenia”, através do motor de busca da Web of Knowledge, livros e revistas indexadas.

Resultados

A Pielonefrite aguda é uma infecção severa do tracto urinário superior, especificamente do parênquima e pélvis renais. A maioria das infecções são causadas pela *Escherichia Coli* e são secundárias à ascensão bacteriana pela uretra. A via hematogénica e linfática também lesam o rim, mas são mais frequentes em doentes debilitados, com patologia crónica e em pacientes a receber tratamentos imunossupressores. Ao entrar no tracto urinário, as bactérias uropatogénicas enfrentam uma série de dificuldades, como o fluxo de urina no sentido contrário à entrada bacteriana e numerosos mecanismos antibacterianos, que tentam impedir a entrada destes agentes. Para tentar superar estas adversidades, os agentes uropatogénicos desenvolveram uma série de mecanismos que asseguram a adesão e a invasão dos

tecidos do hospedeiro. São de destacar os factores de virulência bacteriana, Pili tipo 1, fímbrias P, entre outros. Contudo, há múltiplos factores que conferem um risco aumentado ao desenvolvimento de pielonefrite aguda. São exemplos a actividade sexual, novo parceiro sexual nos 12 meses prévios, história de infecção do tracto urinário, Diabetes Mellitus, incontinência urinária, corpos estranhos no tracto urinário, anormalidades urinárias anatómicas ou funcionais e gravidez. A patologia obstrutiva é o factor predisponente mais importante no desenvolvimento de infecções do tracto urinário, sobretudo porque é o factor de risco mais prevalente. A obstrucção inibe o fluxo normal de urina e, a consequente estase, compromete os mecanismos de defesa da bexiga e do rim. O refluxo vesicoureterico é mais comum na infância e resulta da falência de uma série de factores - integridade funcional do ureter, a correcta anatomia da junção vesicoureterica e a compliance funcional da bexiga. Finalmente, a gravidez é considerada um factor de risco devido às mudanças anatómicas e fisiológicas que alteram significativamente a história natural da bacteriúria. Estas mudanças tornam a mulher grávida mais susceptível à pielonefrite e podem, muitas vezes, requerer uma terapêutica diferente.

Conclusão

Apesar do crescente conhecimento sobre os factores de risco associados à pielonefrite aguda, alguns factores estão pouco avaliados. Muitos aspectos da epidemiologia e da patofisiologia diferem entre as populações femininas e masculinas, bem como nas diferentes faixas etárias. Ainda assim, a associação de certos factores de risco, tal como a actividade sexual, uso de espermicida, história de infecção do tracto urinário, mãe com história de infecção do tracto urinário, presença de corpos estranhos, anormalidades urinárias anatómicas e funcionais, imunossupressão e idade superior a 60 anos, está comprovadamente associada ao desenvolvimento de pielonefrite aguda. Por

Pielonefrite aguda – factores de risco e etiopatogenia

sua vez, factores como a Diabetes Mellitus, a incontinência urinária e sexo anal necessitam de estudos adicionais que possam levar a estratégias preventivas.

Palavras-chave

Pielonefrite aguda, factores de risco, etiologia, patogénese.

2. Abstract

Introduction and Objectives

Urinary tract infections are the most common urologic diseases with high costs associated. Although there are many risk factors admittedly associated with acute pyelonephritis, there are a lot that are understated.

It's intend to do a literature review of published scientific papers, that address the theme "Acute Pyelonephritis", approach the different risk factors and etiopathogeny, focusing on three of them: obstructive pathology, vesicoureteral reflux and pregnancy.

Material and Methods

It was identified and reviewed the English-language literature, on the topic "Acute Pielonephritis – risk factors and etiopathogeny", through the Web of Knowledge engine, books and indexed journals.

Results

Acute pyelonephritis is an infection of the upper urinary tract, specifically the renal parenchyma and renal pelvis. Most renal parenchymal infections occur secondary to bacterial ascent through the urethra and urinary bladder. Hematogenous and lymphatic acute pyelonephritis occurs most often in debilitated, chronically ill patients and those receiving immunosuppressive therapy. Upon entering the urinary tract, uropathogenic bacteria face a multitude of both constitutive and inducible host defences, that include the bulk flow of urine and numerous antibacterial molecules. To effectively colonize a host and cause disease, many bacterial pathogens have evolved the mechanisms needed to invade and persist within host cells and tissues. Such as virulence mechanisms, type 1 pili, P pili, and others. However, there are a lot of risk factors which confers an increased risk for the development of acute pyelonephritis.

Many examples are sexual intercourse, new sexual partner in the previous 12 months, Diabetes Mellitus, difficulty holding urine, foreign bodies, anatomic and functional abnormalities and pregnancy. The obstruction inhibits the normal flow of urine and, the resulting stasis, undertakes the defense mechanisms of the bladder and kidney. Vesicoureteral reflux is most common in childhood and represents a balance of several factors – functional integrity of the ureter, the anatomic composition of the ureterovesical junction, and the functional dynamics of the bladder. Finally, pregnancy is a risk factor for acute pyelonephritis because it brings anatomic and physiologic changes that alters the natural history of bacteriúria. These changes make the pregnant women more susceptible to pyelonephritis and often require a different therapy.

Conclusions

Despite the increasing knowledge about risk factors associated with acute pyelonephritis, some factors are poorly assessed. Many aspects of the epidemiology and pathophysiology differ between female and male populations, as well as in different age groups. Yet, the combination of certain risk factors, such as sexual intercourse, spermicide exposure, history of urinary tract infections, history of urinary tract infection in the participant's mother, foreign bodies, anatomic and functional abnormalities, immunosuppression and elderly people, are associated with the development of acute pyelonephritis. On the other hand, factors like Diabetes Mellitus, difficulty holding urine and anal sex need more studies, that can lead to preventive strategies.

Key Words

Acute pyelonephritis, risk factors, etiology, pathogenesis.

3. Abreviaturas

AINE's – anti-inflamatório não-esteróide

ATB – antibiótico

DM – Diabetes Mellitus

DMSA - Cintigrafia cortical renal com 99m Tc

E.Coli - Escherichia Coli

ECUP - Escherichia Coli uropatogénica

E.U.A. – Estados Unidos da América

HBP – Hipertrofia Beninga da Próstata

ITU – infecção do tracto urinário

IVG – interrupção voluntária da gravidez

JUP – junção ureteropielica

JVU – Junção vesicoureterica

PA- Pielonefrite aguda

RVU – refluxo vesicoureterico

TFG – taxa de filtração glomerular

VUP – válvula da uretra posterior

4. Introdução

As infecções do tracto urinário (ITU) são as doenças urológicas mais comuns nos Estados Unidos da América (E.U.A.) e contam anualmente com mais de 7 milhões de consultas e cerca de 1 milhão de emergências. Os custos directos e indirectos dos indivíduos infectados são enormes, aproximando-se dos 3 biliões de dólares. Apesar das mulheres serem as mais afectadas, ambos os sexos são atingidos em larga escala. A anatomia do tracto urinário – um tubo com uma abertura na superfície corporal, torna este órgão susceptível à colonização assintomática e sintomática por agentes infecciosos. O mais comum é a *Escherichia Coli (E.Coli)*. Felizmente, a maioria destas infecções são não-complicadas e limitadas à bexiga. São mais frequentes em mulheres saudáveis, enquanto que as complicadas ocorrem, sobretudo, em homens ou mulheres com anormalidades funcionais ou estruturais do tracto urinário. [21, 74] Contudo, quando a infecção migra até ao tracto urinário superior ou atinge o atinge via hematogénica, quer o parênquima, quer a pélvis renal inflamam. Esta condição é definida como pielonefrite. [21] A apresentação clínica varia muito - desde formas com bacteriúria assintomática, ou uma simples irritação associada à micção, a um choque séptico ameaçador. O primeiro caso (bacteriúria assintomática) é muito frequente em todos os indivíduos que sofrem infecções sintomáticas do tracto urinário, mas apenas tem significado clínico em mulheres grávidas ou indivíduos sujeitos a procedimentos invasivos enquanto estiverem bacteriúricos.[74]

Os microorganismos podem alcançar o tracto urinário via hematogénica ou linfática, contudo há uma grande evidência clínica e experimental que mostra que a ascensão dos agentes uropatogénicos a partir da uretra é a via mais comum, especialmente organismos de origem entérica. Isto explica a maior frequência de ITU em mulheres e em indivíduos sujeitos a cateterização e instrumentação do tracto

urinário. A simples inserção de um catéter, em ambulatório, resulta numa infecção em 1 a 2% dos casos. Catéteres com sistemas de abertura externa provocam bacteriúria em quase 100 % dos casos, num espaço de 3 a 4 dias. O uso de um sistema de drenagem fechado, incluindo uma válvula para prevenir o fluxo retrógrado de urina, atrasa o início da infecção, mas não a previne. Pensa-se que as bactérias migrem através do espaço compreendido entre o catéter e a uretra e que isto leve ao desenvolvimento de bacteriúria em quase todos os pacientes, em 4 semanas. Para além da cateterização, indivíduos com anormalidades estruturais e funcionais são mais susceptíveis a desenvolver pielonefrite refractária à antibioterapia oral ou complicada por bacteriémia. A infecção hematogénica está limitada a poucos e relativamente incomuns microorganismos, tal como *Staphylococcus aureus*, *Candida spp.*, *Salmonella spp.* e *Mycobacterium tuberculosis*, que são capazes de causar infecções primárias em qualquer outra parte do organismo. [62] Os factores de risco associados à pielonefrite em mulheres saudáveis são a actividade sexual, o uso de espermicidas, ITU nos 12 meses prévios, mãe com história de ITU, Diabetes Mellitus (DM) e incontinência urinária. O factor de risco mais importante para infecções complicadas é a obstrução do tracto urinário. [73] São considerados, também, factores de risco para o desenvolvimento de PA o RVU, mais característico na infância[109], a imunodepressão [3] e a gravidez [39]. A incidência de microorganismos resistentes aos ATB convencionais varia consoante a área geográfica. Uma administração hospitalar recente, uso recente de ATB, imunossupressão, pielonefrite recorrente e a nefrolitíase aumentam o risco de resistência aos ATB. [73]

O conceito de virulência bacteriana ou de patogenicidade infere que nem todas as espécies bacterianas são igualmente capazes de induzir infecção. Quanto mais comprometidas estiverem as defesas naturais menos factores de virulência bacteriana

são necessários para que haja ITU. Este fenómeno está bem documentado. A observação *in vitro* de bactérias isoladas de pacientes com ITU complicadas mostra uma falha na expressão de factores de virulência. O conceito de virulência sugere, também, que certas espécies bacterianas estão “equipadas” com factores de virulência específicos, como por exemplo, diferentes tipo de pili, que facilitam a ascensão das bactérias da flora fecal, do introitus vaginal ou da área periuretral, da uretra até à bexiga, ou, com menos frequência, permitem que estes organismos atinjam os rins e provoquem uma inflamação sistémica[62].

5. Objectivos

Pretende-se, no presente artigo, fazer uma revisão bibliográfica dos trabalhos científicos editados, livros e revistas indexadas que tratam do tema “Pielonefrite aguda – factores de risco e etiopatogenia”. Almeja-se fazer uma referência a todos os factores de risco, percebendo de que forma cada um contribui para o desenvolvimento da Pielonefrite aguda, contudo, pretende-se fazer uma revisão sistemática de 3 desses factores de risco – a patologia obstrutiva, o refluxo vesicoureterico e, finalmente, a gravidez.

6. Material e Métodos

O trabalho aqui apresentado teve por base a revisão da literatura em língua Inglesa acerca do tema “Pielonefrite aguda – factores de risco e etiopatogenia”, servindo-se do motor de busca da Web of Knowledge, para identificação dos artigos publicados na referida área, de livros e revistas indexadas. Foram, então, utilizadas as seguintes expressões de busca: “acute pyelonephritis”, “risk factors for acute pyelonephritis”,

“host factors predisposing to urinary tract infections”, “urinary tract infection”, “pathogenesis of urinary tract infection”, “vesicoureteral reflux”, “pathophysiology of renal scarring”, “renal scarring”, “pathophysiology of prenatal upper dilatation”, “reflux nephropathy”, “obstructive nephropathy”, “pathophysiology of obstructive nephropathy”, “effects of obstruction on renal functions”, “urethral obstruction”, “infections during pregnancy”.

A pesquisa inicial totalizou 14417 artigos, e destes foram utilizados 106. Seleccionaram-se inicialmente os artigos publicados no ano 2000 e posteriores com base no factor de impacto. As referências bibliográficas com datação anterior ao ano 2000 foram seleccionadas por necessidade de aprofundamento de matérias citadas nos artigos inicialmente pesquisados e com elevado factor de impacto.

7. Resultados

7.1. Pielonefrite aguda

7.1.1. Definição

A Pielonefrite aguda (PA) é uma infecção severa do tracto urinário superior, especificamente do parênquima e pélvis renais. [22, 80] As maiorias das infecções são causadas pela *E.Coli* e são secundárias à ascensão bacteriana pela uretra. [31, 80] Em homens, condições urológicas como prostatites ou hipertrofia benigna da próstata (HBP) podem causar obstrução e predispor à bacteriúria. A via hematogénica ocorre, mais frequentemente, em doentes debilitados, com patologia crónica e em pacientes a receber tratamentos imunossupressores. Um diagnóstico tardio pode levar a sépsis, abscessos renais e pielonefrite crónica, que pode causar hipertensão secundária e falência renal. Os factores de risco para a PA complicada são aqueles que aumentam a susceptibilidade ou reduzem as respostas do hospedeiro à infecção. [80]

7.1.2. Classificação da PA [12]

PA não-complicada - ITU superior causada por um agente típico, num indivíduo imunocompetente, com função renal e tracto urinário anatomicamente normais.

PA complicada – ITU superior em pacientes com susceptibilidade aumentada ou imunocomprometidos, de tal forma que a infecção tende a ser severa.

Principais factores que contribuem para o desenvolvimento de PA complicada:

1. Idade
 1. Crianças
 2. Indivíduos com mais de 60 anos

2. Anormalidades anatómicas
 1. Refluxo vesicoureterico (RVU)
 2. Doença renal poliquística
 3. Rim em ferradura
 4. Duplicação ureterica
 5. Ureterocelo
3. Corpo estranho
 1. Cálculo renal
 2. Catéteres
4. Função renal comprometida
5. Imunocompromisso
 1. DM
 2. Transplante renal
 3. Quimioterapia
 4. Radioterapia
 5. Dependência alcoólica
 6. HIV
 7. Uso de corticoterapia
 8. Uso de imunossupressores

6. Instrumentação

1. Cistoscopia

7. Sexo masculino

1. Infecções recorrentes
2. Infecções com foco inicial na próstata
3. Anormalidades anatómicas

8. Obstrução

1. HBP
2. Cálculo renal
3. Corpo estranho
4. Obstrução do colo da bexiga
5. Válvula da uretra posterior (VUP)
6. Bexiga neurogénica

9. Gravidez

7.1.3. Epidemiologia

PA é uma infecção potencialmente fatal que cursa, habitualmente, com lesões renais. Cada infecção pode levar a um prejuízo grave da função renal, falência renal, formação de abscessos, sépsis ou choque/falência multiorgânica. [80]. Nos Estados Unidos são diagnosticados cerca de 250 000 casos de PA em ambulatório, sendo que, pelo menos, 200000 requerem hospitalização.[31, 45] As infecções não-complicadas agudas ocorrem habitualmente em mulheres jovens. Um estudo de 2007, realizado em

Seattle, mostrou uma incidência de PA de 12-13 mulheres por 10 000 mulheres, comparado com 2 a 3 casos por 10 000 homens na mesma cidade[22]. As hospitalizações devido a PA são 5 vezes mais comuns em mulheres do que em homens, com um ratio de 11.7 vs 2.4 por 10 000 casos [80]. Contudo, nas mulheres, a mortalidade é inferior com um valor de 7.3 vs 16.5 mortes por 1000 casos. Apesar destes valores, a prevalência e incidência mundiais são desconhecidas. [80]

A PA complicada é mais frequente em homens, pessoas idosas, grávidas, em indivíduos com anormalidades anatómicas, imunodeprimidos, indivíduos com algum tipo de obstrução, sujeitas a cateterismo, selecção inapropriada de ATB ou no caso de microorganismos resistentes. [80] Vários estudos mostram que mais de 20% dos indivíduos sujeitos a transplante renal acabam por ter uma PA.[105]. Em grávidas, incidência de PA é de cerca de 1-2 %.

7.1.4. Etiologia

Os agentes causadores de PA são, na sua maioria, bactérias Gram-negativas. A *Escherichia Coli* uropatogénica (ECUP) causa aproximadamente 70 a 90% de infecções não complicadas e 21 a 54% de infecções complicadas. [108] Contudo, têm surgido recentemente estirpes multirresistentes de *E. Coli* que têm contribuído para uma proporção significativa de resistências aos tratamentos convencionais. [53, 64, 81]. Outros agentes Gram-negativos envolvidos são *Proteus mirabilis* (responsável por 15% das infecções), *Klebsiella* (aproximadamente 20 %), *Enterobacter* e *Pseudomonas species* Com menos frequência, bactérias Gram-positivas tais como *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus* e *S. Aureus* podem ser observadas. [1]

No caso de PA complicada os organismos diferem e incluem uma série de patogéneos, muitos deles resistentes a antibioterapia múltipla, associados a patologia

severa. Em indivíduos idosos hospitalizados, o uso de catéteres, torna bactérias Gram-negativas, tal como *P mirabilis*, *Klebsiella*, *Serratia* e *Pseudomonas*, as etiologias comuns, e só em 60 % dos casos surge *E. Coli*. Em pessoas com Diabetes a PA resulta, na maioria das vezes, da infecção por *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Clostridium*, ou *Candida*, sendo que os diabéticos têm uma maior propensão a desenvolver pielonefrite enfisematosa e necrose papilar, levando a choque e falência renal. Os imunodeprimidos estão especialmente propensos a infecções silenciosas, resultado de bactérias não-entéricas, agentes Gram negativos e *Candida*. [80]

7.1.5. História natural da bacteriúria e pielonefrite

A frequência das ITU e o seu impacto clínico são diferentes nos 2 sexos e nas diferentes fases da vida (fig. 1). Aproximadamente 1% dos recém-nascidos têm bacteriúria, com uma frequência 2 a 4 vezes maior em rapazes, presumivelmente porque há uma maior probabilidade de ocorrência de anormalidades congénitas. Aproximadamente metade dos prematuros do sexo masculino têm RVU. Rapazes não-circuncidados têm um risco aumentado de ITU e PA no período neonatal, com risco aumentado de transpor este risco para a vida adulta.

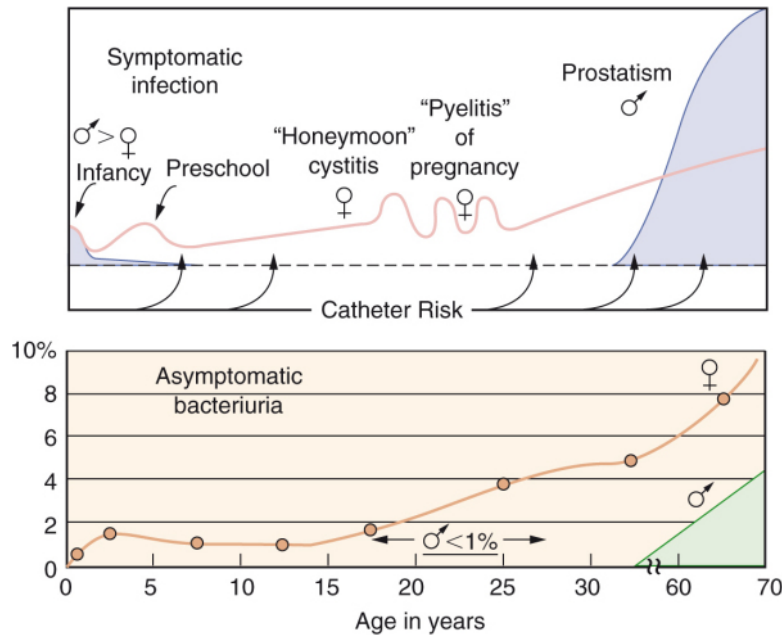


Figura 1 - Visão global da frequência das ITU sintomáticas e da bacteriúria assintomática, de acordo com a idade e o sexo. [15]

Depois da infância, e até uma idade média de 55 anos, quando a HBP começa a ser aparente nos homens, as ITU são predominantes nas mulheres. Desde a infância até aos 10 anos, a frequência das ITU nas raparigas é de 1.2%, sendo 1/3 das infecções sintomáticas. Depois de um período inicial de bacteriúria, cerca de 80% das raparigas em idade escolar têm uma ou mais recorrências. Mais de 80% destas recorrências são devidas a reinfecções e não devido a recidiva da infecção anterior. Foi estimado que pelo menos 5 a 6% das raparigas em idade escolar têm, pelo menos, um episódio de ITU entre os 5 e os 18 anos e cerca de 20% das raparigas com bacteriúria têm RVU. [15]

Durante a vida adulta, a incidência e a prevalência da bacteriúria está relacionada com a idade, com a actividade sexual e com o tipo de contraceção utilizada. Aproximadamente 1 a 3% das mulheres com idades compreendidas entre os 15 e os 24 anos têm bacteriúria. A incidência aumenta 1 a 2% por cada década, sendo que, na 6ª e

7^adécadas, aumenta 10 a 15%. Aproximadamente 40 a 50% das mulheres irão desenvolver pelo menos uma ITU nas suas vidas. Mulheres que tiveram o primeiro episódio de ITU por *E.Coli* têm 3 vezes mais de probabilidade de virem a ter uma segunda ITU nos próximos 6 meses, do que aquelas com outras formas de ITU.[29-30, 47]

A bacteriúria, quer assintomática quer sintomática, é incomum em homens antes dos 50 anos, na ausência de instrumentação. A frequência da bacteriúria nos rapazes em idade escolar está compreendida entre 0.04 e 0.14 %. Uma população que parece ter um risco aumentado de desenvolver ITU são os homossexuais sexualmente activos, que ficam infectados com a mesma ECUP que as mulheres. A infecção pelo HIV não parece aumentar a incidência de ITU, contudo, uma vez ocorrida a infecção urinária, quanto maior a carga viral, maiores são as consequências inflamatórias da ITU. A transmissão heterossexual de espécies virulentas de *E.Coli* de mulheres infectadas para os seus parceiros foi, também, muito bem documentada. Muitos investigadores notaram uma elevada frequência de infecção por *Proteus* entre rapazes com ITU, talvez relacionado com a elevada taxa de colonização do saco prepúcial por *Proteus*. [8, 26, 32]

À medida que a idade avança, a patologia prostática torna-se mais comum e a frequência de infecções urinárias aumenta dramaticamente. Por volta dos 70 anos, a frequência da bacteriúria alcança um nível de 5.3% e mais de 15% necessitam de hospitalização. Com o início de doenças crónicas debilitantes e de longo prazo, as taxas de bacteriúria, em ambos os sexos, alcançam percentagens entre 25 e 50%, com uma incidência apenas ligeiramente mais elevada nas mulheres. [15]

7.1.6. Fisiopatologia

Ao entrar no tracto urinário, as bactérias uropatogénicas enfrentam uma série de dificuldades. Destaca-se o fluxo de urina no sentido contrário à entrada bacteriana e numerosos mecanismos antibacterianos, que tentam impedir a entrada destes agentes. Para tentar superar estas adversidades, os agentes uropatogénicos desenvolveram uma série de mecanismos que asseguram a adesão e a invasão dos tecidos do hospedeiro. O sucesso destes mecanismos é reflectido pela prevalência das ITU, que são das infecções adquiridas em humanos mais comuns. [68] Portanto, o estabelecimento de uma ITU é determinado, em parte, pelos factores de virulência das bactérias e, por outro lado, pelo défice de mecanismos de defesa do hospedeiro. Considerando que a virulência bacteriana parece ser necessária para superar uma resistência forte do hospedeiro, as bactérias com virulência mínima são então, apenas, capazes de infectar pacientes imunocomprometidos. [3]

Mecanismos de aderência bacteriana

1- Factores de virulência

Os factores de virulência bacteriana desempenham um papel significativo no estabelecimento de ITU. A ECUP expressa diferentes factores de virulência que permitem a adesão e colonização do tracto urinário inferior.[89]. A aderência destes microorganismos está dependente de 3 características importantes: primeiro, as características adesivas das próprias bactérias, segundo, as características receptivas da superfície epitelial, e, finalmente, o fluído que está presente entre as duas superfícies [3]. Depois de aderirem à superfície mucosa, as bactérias vão migrar e precipitar uma reacção inflamatória. As adesinas encontradas na superfície membranar das bactérias são responsáveis pela ligação inicial aos tecidos do tracto urinário [68]. Podem ser

classificadas em fimbriais ou afimbriais. As fímbrias e os pili são glicoproteínas de superfície que funcionam como ligandos para os receptores glicolípidos e glicoproteicos nas células uroteliais. [28]

2- Pili tipo 1

Também designado por pili manose-sensível, são expressas em estirpes patogénicas e não-patogénicas de *E. Coli*. Os pili tipo 1 são compostos por uma haste helicoidal com repetição de subunidades Fim A, que se ligam a uma estrutura distal que contém adesinas Fim H. [54] Durante o processo de colonização, as adesinas Fim H ligam-se a receptores manosilados que são encontrados no tracto urinário do hospedeiro. Uma série de estudos demonstrou que as interacções entre as adesinas Fim H e as células epiteliais da bexiga são essenciais para a colonização e infecção da mesma. [101] Após esta ligação, as adesinas Fim H activadas migram profundamente nas camadas uroteliais e penetram na membrana celular [68]. Cerca de 8 horas após a inoculação, forma-se um biofilme em torno dos agentes uropatogénicos que os protege contra mecanismos imunitários do hospedeiro. As bactérias, que previamente se tinham agrupado vão, eventualmente, separar-se do seu grupo, tornar-se móveis e, finalmente, abandonar o biofilme. Modificações morfológicas bacterianas vão permitir que os agentes uropatogénicos escapem das respostas imunitárias do hospedeiro [55].

3- Fímbrias P

Fímbrias P são adesinas manose-resistentes existentes nas estirpes de *E.Coli* associadas à PA não-complicada. O receptor destas fímbrias é o glicolípido mais presente nas membranas celulares renais [68]. São designados de manose-resistentes porque não são afectados pela manose durante o processo de hemaglutinação dos eritrócitos humanos. A correlação entre o desenvolvimento de ITU severas e a aderência

bacteriana foi primeiramente identificada em 1976 - estirpes de ECUP em raparigas com o diagnóstico de pielonefrite tinham uma capacidade de adesão de 70 a 80% quando comparadas com os 10% das estirpes que causavam apenas bacteriúria assintomática. As fímbrias P estavam presentes em 91% das estirpes que causavam pielonefrite, comparada com a prevalência de 7% em espécies isoladas de intestino de crianças saudáveis.[28]

4- Variação de fase

Muitos estudos *in vivo* têm mostrado que os factores ambientais são responsáveis por rápidas mudanças nos pili de *E.Coli* isoladas. Este processo de transformação é conhecido como variação de fase e envolve a alternância de períodos de adesinas com pili e sem pili, em infecções por *E.Coli in vivo*. [28] Este processo tem implicações clínicas notáveis. A presença de pili do tipo 1 pode facilitar a aderência e a colonização da mucosa do hospedeiro no tracto urinário inferior. Contudo, as fímbrias P podem predominar à medida que o processo infeccioso progride e ascende. Esta transformação de processo ocorre porque há mediadores primários para promover a ligação das fímbrias P aos seus receptores glicosilados, que são encontrados no rim [69].

5- Receptividade celular

A receptividade das células epiteliais também desempenha um papel muito importante, sobretudo em mulheres com tendência a ITU de repetição. Este conceito foi estabelecido após se terem colectado células epiteliais vaginais de pacientes com susceptibilidade aumentada para ITU recorrentes, por *E.Coli*, comparado com amostras controlo (indivíduos sem tendência para ITU de repetição). Os resultados deste estudo demonstraram que as estirpes de *E.Coli* associadas a cistite aderiam firmemente às células epiteliais vaginais nas mulheres susceptíveis. [28]

Factores que predispoem a aderência bacteriana patogénica

1- Alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro

A flora normal à volta do introitus vaginal, da região periuretral e da uretra inclui microorganismos tal como *Lactobacilos*, *Estafilococos* coagulase negativos e *Streptococos*, que formam uma barreira contra a colonização por agentes patogénicos. Alterações da mucosa vaginal e a diminuição do seu pH são factores predisponentes muito importantes [44]. A disrupção aguda da barreira mucosa está, frequentemente, associada ao uso de espermicidas e agentes antimicrobianos que alteram a flora normal e induzem uma receptividade aumentada para os agentes uropatogénicos [44]. Certas comorbilidades como DM, hiperfosfatémia, gota, a toma de analgésicos, entre outros, estão associadas a alteração dos mecanismos de defesa do hospedeiro [33]. A obstrucção do tracto urinário e a estase da urina também alteram significativamente os mecanismos de defesa do hospedeiro e ambos os factores predispoem a ITU complicadas[43]

2- Alterações funcionais e anatómicas

Há uma série de factores que contribuem para a prevalência aumentada das ITU nas mulheres. A anatomia pélvica feminina é um destes factores. Hooton investigou, em 2000, as diferenças nas medidas da anatomia perineal, bem como as características da micção, em 100 mulheres com história de ITU recorrentes e em 113 mulheres sem antecedentes de ITU. A análise dos resultados demonstrou que a uretra e o ânus estavam significativamente mais próximos nos casos de ITU (4.8 + ou - 0.6 cm) comparado com os controlos (5.0 + ou - 0.7cm, p=0.03). [43] Outro factor importante que predispoem à aderência bacteriana nas mulheres (comparado com os homens) é a uretra mais curta, o

meato ureteral mais seco e, ainda, a ausência de propriedades antibacterianas provenientes do líquido prostático. [28]

3- Mulheres pré-menopáusicas

Nas mulheres pré-menopáusicas as relações sexuais e o uso de espermicidas são os factores que mais predispõem a ITU. Um estudo demonstrou um ratio de 2.6 no risco de desenvolver ITU em mulheres (24 anos) que reportaram uma média de 3 relações sexuais por semana, quando comparado com mulheres sem relações sexuais. [44] A explicação prende-se com o trauma no introitus provocado pelo acto sexual ou pela introdução dos agentes uropatogénicos na bexiga. Outros factores predisponentes em pacientes pré-menopáusicas são ter um parceiro sexual novo no último ano, ter a primeira relação sexual com menos de 15 anos e ter uma mãe com história de ITU. [44] É interessante perceber que, os dois últimos aspectos, estão relacionados com um aumento de 2 a 4 vezes no risco de ITU quando comparado com mulheres normais, sugerindo uma predisposição familiar.[28]

4- Estrogénios

O papel desempenhado pelos estrogénios é controverso. Estudos *in vitro* demonstraram que os estrogénios estimulam a aderência dos agentes uropatogénicos às células epiteliais[46]. Outros estudos demonstraram, porém, que o défice de estrogénios em mulheres pós-menopáusicas aumenta o risco de ITU. Para além disso, o risco de ITU está diminuído pela aplicação tópica de estrogénios, como ficou demonstrado num estudo duplamente cego. [83] Neste estudo, os resultados mostraram que a colonização vaginal com *E.Coli* foi reduzida a metade e que a colonização com lactobacilos foi restabelecida após a aplicação tópica de estrogénios, em mulheres pós-menopáusicas. [28]

5- Susceptibilidade genética

IL 8 é uma citocina inflamatória que promove a migração dos neutrófilos ao longo das células uroteliais infectadas. A ausência do seu receptor – CXCR1, promove uma bacteriemia, tal como foi demonstrado num estudo em ratos, com falta de CXCR1. A predisposição genética das ITU foi sugerida em pacientes pediátricos, onde crianças com pielonefrite recorrente demonstraram ter um defeito no receptor CXCR1. [34]

6- Antibióticos (ATB)

Estudos em humanos e animais sugerem que os ATB predisõem as mulheres a ITU por alterarem a sua flora vaginal. A colonização por *E.Coli* aumentou após a administração de um β -lactâmico em macacos. Curiosamente, o Trimetropim e a Nitrofurantoina não aumentaram a colonização vaginal por *E.coli* em estudos semelhantes, também, em macacos, sendo que estes estudos sugerem que os β -lactâmico são responsáveis pela alteração da flora genital das mulheres. O tempo de administração dos ATB também parece desempenhar um papel importante. Um estudo prospectivo em mulheres pré-menopáusicas mostrou um risco aumentado de ITU quando era prescrito ATB durante 15-28 dias, comparativamente com a prescrição feita para 3-14 dias. [28]

7- Factores urológicos

Há muitos factores urológicos que estão associados a uma predisposição aumentada para ITU, em mulheres. Cistocelo, elevado volume residual pós-miccional e incontinência urinária estão fortemente associados a ITU recorrentes, tal como foi demonstrado num estudo caso-controlo [82]. Para além disso, a cirurgia do tracto genitourinário precede, muitas vezes, o início de uma ITU e a própria cirurgia é considerado um factor de risco independente para ITU recorrentes. [82]

Resposta do hospedeiro à aderência dos agentes uropatogénicos

Uma série de mecanismos são activados, no hospedeiro, após a aderência dos agentes uropatogénicos à superfície mucosa. As células epiteliais esfoliam algumas horas após o início da infecção e as células uroteliais infectadas são eliminadas pelas bactérias com pili do tipo 1 que induzem apoptose celular, durante este processo[70].

A resposta imunitária inata do hospedeiro é responsável pela resistência à invasão dos agentes bacterianos. Numerosas células - neutrófilos, macrófagos, eosinófilos e natural killer são activados após a invasão. Para além disso, os leucócitos sintetizam NO através do aumento da transcrição do NO sintetase, que é tóxico para os patogéneos. [79] Durante a resposta inflamatória inicial é importante notar que os neutrófilos têm um papel fulcral, na medida que são capazes de migrar para o local da inflamação. O processo migratório é mediado por pathogens-associated molecular pattern receptor (PAMPS) e Toll-like receptors (TLRs) [5]. Após haver a activação dos TLRs inicia-se uma resposta imune e inflamatória que destrói os agentes patogénicos [4]. TLR4 e os seus co-receptores (CD14 e MD2) reconhecem as bactérias Gram-negativas e activam os mecanismos imunes do hospedeiro. O TLR11 é, também, libertado e activado pelo rim para prevenir a infecção ascendente [110]. Notavelmente, alguns estudos mostraram que os uropatogéneos conseguem suprimir NF-KB e, conseqüentemente, diminuem a resposta inflamatória do hospedeiro. Este mecanismo permite que estes agentes penetrem mais profundamente nos tecidos. Cerca de 7 a 10 dias mais tarde, os agentes uropatogénicos são reconhecidos pelos linfócitos B e T.[28]

7.1.7. Patogénese

Infecção hematogénica

Embora a *E. Coli* contribua para a maioria das ITUs, a ITU como consequência de bacteriémia é uma causa rara, a não ser que haja outros factores envolvidos. A incapacidade da maioria das estirpes de *E.Coli* causar infecção via hematogénica está relacionada não só com a sua não-patogenicidade intrínseca, através desta via, como também com a pequena porção de bactérias circulantes que se depositam no rim. Os mecanismos intrínsecos são capazes de “limpar” os rins deste pequeno número de bactérias, sem deixar sequelas. Concluindo, o nível de *E.Coli* requerido para que haja lesões renais via hematogénica vai ter consequências letais para o indivíduo muito antes da infecção se ter instalado nos rins [15]. Por outro lado, o *S. Aureus* pode causar uma infecção supurativa do rim, mesmo com concentrações sanguíneas baixas deste agente, concentrações estas que são compatíveis com a vida – exactamente o oposto do que se passa com a *E.Coli*. [66]

Apesar do rim intacto ser resistente à infecção hematogénica pela *E.Coli*, processos que afectem a estrutura e função renais podem aumentar a susceptibilidade do rim e favorecer o desenvolvimento de PA pela via hematogénica (e, presumivelmente, pela via ascendente também). Estes processos são a obstrucção urinária, lesões intratubulares causadas por determinados fármacos, factores vasculares, hipertensão hemorrágica, depleção de potássio, analgésicos, doença renal poliquística, DM induzida experimentalmente e administração de estrogénios. [45, 86-87, 98, 107] Estas observações contribuíram em larga escala para o conhecimento sobre as infecções:

1. Em pacientes com tracto urinário normal, a presença simultânea da *E.Coli* na urina e no sangue sugere fortemente que o rim é a porta de entrada para a

bacteriémia. De outra forma, a presença de infecção simultânea no sangue e urina por *S.aureus*, *Candida* ou *Salmonella*, sugere uma porta de entrada exterior ao sistema urinário, com atingimento renal e necessidade de uma pesquisa cuidada da fonte primária de infecção. Infecção por *P.aeruginosa* e *Proteus* podem apresentar qualquer um dos padrões.

2. Pacientes com pressões intrarrenais aumentadas por patologia obstrutiva podem ter um risco de infecção metastática com vários microorganismos, incluindo aqueles como a *E.Coli* que, usualmente, não são patogénicos para o rim.
3. Um rim sujeito a trauma tem risco de vir a desenvolver Pielonefrite. Esta observação é especialmente relevante em pacientes que foram sujeitos a transplante renal e que experimentaram trauma físico.[15]

Infecção ascendente

A esmagadora maioria dos casos indica que a maior parte das infecções do rim resultam da inoculação da uretra por bactérias do tracto gastrointestinal, que acabam por atingir a bexiga e, finalmente, o rim. Factores de virulência específicos são necessários para que se possa cumprir esta “tarefa” num tracto urinário anatómica e funcionalmente normal. [76]. Esta observação tem implicações profundas:

- Nas mulheres, devido à proximidade do ânus à uretra, há um risco aumentado de ITU (tal como nos homossexuais, com prática de relações anais)[43]
- Viver num lar ou estar muito tempo num hospital são factores contribuintes para a modificação da flora intestinal, com consequentes ITU – as estirpes de *E.Coli* susceptíveis a ATB são as menos frequentes, nestes casos. Os organismos responsáveis são, habitualmente, espécies Gram-negativas antibiótico-resistentes.

- Pessoas que mantêm contactos íntimos com animais de quinta a receber ATB ou factores de crescimento têm, também, risco aumentado de resistência neste tipo de infecções [15]

A maior defesa contra o primeiro passo na patogénese da ITU é a presença de uma flora vaginal normal, particularmente de lactobacilos. Stapleton e Stamm [100] definiram muitos mecanismos pelos quais os lactobacilos, sozinhos ou em combinação com outros constituintes da flora vaginal normal, podiam proteger contra a iniciação de uma ITU: 1- pela manutenção de um ambiente ácido, que diminui a colonização por *E.Coli*; 2- por bloquear a aderência dos agentes uropatogénicos, como a *E.Coli*; 3- por produzir peróxido de hidrogénio, que interage com as peroxidases na vagina, de modo a destruir a *E.Coli*; e, talvez 4- por formarem outras substâncias antimicrobianas; A importância clínica destes mecanismos de defesa está demonstrada nas seguintes observações [8, 52, 76, 96, 100, 102]:

1. Mulheres pós-menopáusicas são alvo frequente de ITU, como consequência do défice de estrogénios. Isto leva a uma diminuição de lactobacilos e a um pH básico, resultando num aumento da colonização vaginal por agentes uropatogénicos e, conseqüentemente, ITU. Estas alterações podem ser revertidas por terapêutica estrogénica tópica ou sistémica.
2. Mulheres em idade reprodutiva, a usar espermicidas, têm um risco aumentado de ITU. A repopulação da vagina com lactobacilos e outros constituintes da flora normal e o uso de outro método contraceptivo diminui a risco da colonização vaginal e de ITU [42, 100].

Os homens estão mais protegidos devido à maior separação do meato uretral do ânus, pelo maior comprimento da uretra e pela actividade bactericida das secreções prostáticas. A não-circuncisão tem sido associada a um risco aumentado de ITU, tal como actividades homossexuais, com práticas sexuais anais, e, raramente, relações sexuais vaginais com um parceiro colonizado por um agente uropatogénico (uma estirpe virulenta é mais eficiente na transmissão da infecção ao parceiro masculino). A presença de bacteriúria é rara na ausência de disfunção prostática ou de outras anormalidades urogenitais[6, 8, 97, 99].

Via linfática

A extensão das bactérias de órgãos adjacentes via linfática pode ocorrer em circunstâncias pouco comuns, tal como infecções intestinais graves ou abscessos retroperitoneais. Há pouca evidência que a via linfática tenha um papel significativo na maioria das ITU. [3]

7.1.8. Factores de risco

7.1.8.1. Associação forte

Actividade sexual – Factor de risco para doença não-complicada. A presença de actividade sexual (relações sexuais nos 12 meses prévios, relações sexuais frequentes ou qualquer intercorrência sexual) é dos factores de risco que mais predis põem a ITU. Mulheres que reportaram 3 ou mais relações sexuais por semana, nos 30 dias anteriores, foram associadas a maior risco de doença (odds ratio 5.6) [92]. Um estudo demonstrou uma probabilidade 2.6 maior de desenvolver ITU em mulheres (24 anos) que reportaram uma média de 3 relações sexuais por semana, quando comparado com mulheres sem relações sexuais. A explicação prende-se com o trauma repetido no introitus vaginal provocado pelo acto sexual ou pela introdução dos agentes

uropatogénicos directamente na bexiga. Outros factores predisponentes, em pacientes pré-menopáusicas, são a presença de um novo parceiro sexual no último ano e ter a primeira relação sexual com menos de 15 anos.[28] O sexo anal mostrou ter uma associação marginal com o desenvolvimento de PA. Este comportamento pode conferir algum risco, através da transferência de agentes patogénicos da flora fecal para a vagina. Este e outros factores mais prevalentes, tal como a presença de um novo parceiro sexual e o uso de espermicida, são comportamentos potencialmente modificáveis e que podem contribuir para a prevenção desta ITU. [92]

História de ITU- Factor de risco para casos não-complicados. Se houve história de ITU nos 12 meses prévios, há um risco aumentado de desenvolver nova infecção (odds ratio de 4.4) [92]. Se, por sua vez, a ITU ocorre nos 30 dias prévios, está associada a um aumento do risco de doença de 12.5. (odds ratio). [92]. A história prévia de ITU é um forte factor de predição no desenvolvimento de uma ITU subsequente. Isto parece ser atribuído a factores genéticos, comportamentais e microbiológicos do hospedeiro ou da colonização persistente por uma estirpe bacteriana [28].

Diabetes Mellitus – DM tratada está identificada como sendo um factor de risco para ITU em mulheres pós-menopáusicas, mas não há evidência desta associação nos homens. [14, 16]. Num estudo realizado em pacientes hospitalizados por PA, Nicolle et all [92] reportou uma maior taxa de hospitalizações em Manitoba, no Canadá, em mulheres diabéticas, 3 vezes superior à taxa de hospitalização em homens. Contudo, Foxman et all [92] não observou o mesmo nos E.U.A. A Diabetes, particularmente a Diabetes tratada farmacologicamente, foi identificada como sendo um factor de risco para ITU em mulheres pós-menopáusicas. O mecanismo fitopatológico pela qual esta patologia predispõe a infecções ainda não está bem compreendido, contudo, um estudo mostrou uma prevalência aumentada da colonização assintomática da vagina por *E.Coli*

em mulheres pós-menopáusicas diabéticas insulino tratadas. [77]. A colonização parece ser mediada quer por uma maior aderência bacteriana ao urotélio (pelas fímbrias do tipo 1 da *E.Coli* ou pelo aumento de substâncias excretadas na urina, por ex. albumina, glicose, proteína de Tamm Horsfall) quer por alterações nas células epiteliais do hospedeiro (comprometimento na secreção de citocinas e redução da resposta inflamatória).[35]. As infecções são causadas frequentemente por organismos atípicos e resultam em infecções do trato urinário superior, com sequelas como pielonefrite enfisematosa, necrose papilar, abscesso perinéfrico ou infecção metastática. [3] Estudos de autópsias mostraram que a incidência de pielonefrite é 4 a 5 vezes superior em indivíduos diabéticos. [85] Contudo, estes estudos podem ser enganadores porque é difícil distinguir se as alterações do parênquima renal resultam da pielonefrite ou das alterações intersticiais inflamatórias da nefropatia diabética.[3] Desta forma, estudos adicionais destes fenómenos em mulheres diabéticas seriam bastante informativos e poderiam levar a estratégias preventivas bastante úteis.[92]

Incontinência urinária – Factor de risco para doença não-complicada, associada a um odds ratio de 3.9. [92]. Num estudo, realizado em 2005, uma proporção surpreendentemente elevada de participantes (29.5 %) mostrou incontinência urinária nos 30 dias anteriores ao diagnóstico de PA e este factor foi estatisticamente associado a um risco aumentado de vir a desenvolver pielonefrite, em todos os grupos estudados – num grupo com idades compreendidas entre os 18 e os 30 anos, noutra com idades superiores a 30 anos, e, finalmente, num grupo sem antecedentes de ITU. Apesar disto, é de referir que a incontinência urinária foi fortemente associada a PA nas mulheres com 30 anos, ou menos. Raz e a sua equipa notou que a incontinência era um sinal ou sintoma comum em mulheres hospitalizadas por pielonefrite, mas era pouco relatada em mulheres com menos de 50 anos. [92]

Corpo estranho no tracto urinário (ex. cálculo, catéter) – Factor de risco para casos complicados. Os cálculos renais vão levar a uma obstrucção do fluxo urinário, aumentando a susceptibilidade de desenvolver ITU. Esta obstrucção inibe o fluxo normal de urina, e a estase resultante vai levar a um compromisso da bexiga e dos mecanismos de defesa renais. A estase urinária contribui, também, para o crescimento bacteriano na urina e para a sua capacidade de aderir às células uroteliais. Observações clínicas suportam o papel da obstrucção na patogénese das ITU e no aumento da severidade das infecções. Episódios ligeiros de cistite e pielonefrite podem tornar-se ameaçadores, sempre que uma obstrucção ao fluxo urinário está presente. Apesar da obstrucção aumentar, claramente, a severidade das infecções, esta não precisa de um factor predisponente. Por exemplo, um homem com um grande resíduo urinário pode manter-se assintomático durante muitos anos. Contudo, após uma cateterização, há um risco de infecção severa, difícil de erradicar.[3]

No que diz respeito aos catéteres, a bacteriúria associada aos mesmos é a infecção hospitalar adquirida mais comum. O desenvolvimento de bacteriúria na presença de um catéter é inevitável e tem uma incidência aproximada de 10%, por cada dia de cateterização. A cateterização estéril, limpa e intermitente tem sido associada a taxas de bacteriúria mais baixas – 1 a 3%. Os factores de risco que aumentam a probabilidade de desenvolver uma bacteriúria associada a catéter são o duração da cateterização, o sexo (feminino), idades avançadas, a presença de agentes antimicrobianos sistémicos e a violação de regras básicas no manuseamento de catéteres. As maiorias das ITU associadas a estes dispositivos são assintomáticas. Quanto ao mecanismo pela qual os catéteres levam ao desenvolvimento de ITU, está estabelecido que as bactérias entram no tracto urinário por diferentes vias. Podem ser introduzidas directamente com o catéter, por inoculação mecânica das bactérias na

uretra ou por contaminação, devido a uma técnica mal executada. Consequentemente, as bactérias ganham acesso ao tracto urinário por 2 vias - a via periuretral ou intraluminal. Nas mulheres, a via periuretral é mais prevalente. Num estudo realizado com 18 mulheres que desenvolveram bacteriúria associada a catéteres, 12 tinham uma colonização ascendente da uretra. Os agentes uropatogénicos podem também entrar por via intraluminal e chegar até à bexiga. Esta via é particularmente comum em pacientes que se encontram próximos de outros pacientes cateterizados. O sistema de cateterização fornece um ambiente que permite o desenvolvimento de 2 tipos distintos de bactérias: aquelas que crescem na urina e outra população que cresce na superfície do catéter. O biofilme representa o ambiente microbiano incorporado numa matriz extracelular de produtos bacterianos e de proteínas do hospedeiro, que levam, muitas vezes, à resistência antibiótica. Certas bactérias, particularmente *Pseudomonas* e *Proteus*, crescem neste biofilme, o que pode explicar a sua maior incidência neste tipo de cenários. Os agentes uropatogénicos isolados da cateterização urinária diferem, muitas vezes, dos que são encontrados em pacientes não cateterizados. A *E.Coli* continua a ser o agente mais comum, contudo *Pseudomonas*, *Proteus* e *Enterococcus* são espécies muito prevalentes. Em pacientes com cateterização de longa data (mais de 30 dias) a bacteriúria é polimicrobiana e a presença de 4 ou 5 agentes não é incomum.

[3]

Anormalidades urinárias anatómicas/funcionais – Factor de risco para doença complicada. Destacam-se anormalidades como rim poliquístico, HBP, RVU (abordado mais à frente), ureterocelo, bexiga neurogénica, etc. As anormalidades anatómicas permitem que as bactérias permaneçam em locais de difícil acesso (ex, no interior de quistos), tornando difícil o acesso ATB e favorecendo a reactivação da infecção,

enquanto que anormalidades funcionais (ex. bexiga neurogénica, refluxo) aumentam a probabilidade de exposição do rim a bactérias. [61]

Imunossupressão (ex HIV, transplantados, QT, uso de corticosteróides) –

Factor de risco para casos complicados. As ITU são 5 vezes mais prevalentes em indivíduos HIV positivos. A flora patológica é um factor predisponente a ITU complicadas. Os pacientes portadores de HIV têm, também, uma tendência aumentada para a recorrência das infecções e requerem tratamento mais longo.[3]

A corticoterapia, por exemplo, suprime toda a cascata da inflamação e a libertação de citocinas, facilitando o desenvolvimento de infecções. [61]

Gravidez - Factor de risco para casos complicados, que será desenvolvido mais à frente. O aumento do útero, comprime os ureteres e aumenta a laxidão do sistema de suporte pélvico com as alterações hormonais, aumentando a probabilidade de patologia obstrutiva e, conseqüentemente, de ITU. [61]

7.1.8.2.Associação fraca

Mãe com história de ITU- Factor de risco para doença não-complicada (odds ratio 1.6). [92] Num estudo de 2000, a história de ITU na mãe foi identificado como factor de risco para a PA. Esta variável foi associada a um aumento de 2 a 4 vezes no risco de recorrência de ITU. Isto sugere um papel importante da genética ou de factores ambientais e comportamentais partilhados quer pela mãe, quer pela filha, no desenvolvimento de PA.[93]

Uso de espermicida – Associado a um odds ratio de 1.7 [92]. O uso de espermicida, independentemente, da prática sexual, também é considerado um factor de risco no desenvolvimento de PA. O seu uso pode alterar a flora vaginal e facilitar a colonização da vagina por *E. Coli*. [40]

Idade superior a 60 anos – Factor de risco para doença complicada. O risco de vir a ter outras patologias, tal como, Diabetes, HBP, isto é, patologias com risco aumentado de desenvolvimento de PA, aumenta com a idade.

Outros factores de risco que se pensa estarem associados à PA, são o sexo oral, o tabaco, o uso de ATB nos 30 dias anteriores e história de infecção por *Chlamydia*. [92]

7.2. Patologia obstrutiva

7.2.1. Prevalência

A incidência das obstruções do tracto urinário variam muito entre as diferentes populações e dependem de muitos factores, tal como, certas condições médicas concomitantes, do sexo e da idade. Infelizmente, os estudos epidemiológicos realizados baseiam-se em populações seleccionadas, tal como mulheres com gravidez de risco, e os resultados têm sido obtidos através de séries de autópsias. [15] Numa série de 59 064 autópsias realizadas, desde recém-nascidos a indivíduos idosos, a hidronefrose foi encontrada em 3.1%. Não havia diferenças entre géneros até aos 20 anos. Contudo, a hidronefrose foi mais prevalente em mulheres entre os 20 e os 60 anos. Este facto foi atribuído à gravidez e ao desenvolvimento de neoplasias do foro ginecológico compreendido neste intervalo etário. A partir dos 60 anos, esta condição foi mais prevalente em homens, devido às patologias da próstata. Nas crianças autopsiadas, a hidronefrose estava presente em 2 a 2.5 %. Era mais frequente em rapazes com menos de um ano. [3] Nos indivíduos com menos de 10 anos, que representaram 1.5% do total das autópsias, a principal causa de obstrução foi a estenose uretérica e uretral, bem como anormalidades neurológicas. Uma série de 3172 autópsias em crianças, mais recente, identificou anormalidades no trato urinário em 2.5%. O hidroureter e hidronefrose foram os achados mais comuns, com 35.9% dos casos. Quer num estudo,

quer no outro, não era claro que proporção de casos foi diagnosticada antes da morte [15]. Estes valores subestimam as prevalências reais na medida em que casos de patologia obstructiva induzida por gravidez ou por episódios de cálculos não foram contabilizados. [3]

7.2.2. Classificação

A obstrução do tracto urinário pode ser classificada segundo a duração – aguda ou crónica, segundo a causa – congénita ou adquirida e segundo a localização – tracto urinário superior ou inferior (supravesical ou infravesical, respectivamente). [27] A obstrução aguda está, normalmente, associada a sintomatologia súbita, enquanto que a crónica desenvolve-se insidiosamente. Esta última apresenta-se com poucos ou sintomas minor e com mais manifestações gerais. A obstrução baixa (bexiga ou uretra) manifesta-se por distúrbios da micção, enquanto que a alta (ureter ou JUP) pode apresentar-se por cólica renal. As causas congénitas de obstrução advêm de anormalidades do desenvolvimento, enquanto que as lesões adquiridas desenvolvem-se após o nascimento, quer devido a processos patológicos, quer devido a intervenções médicas. [15]

7.2.3. Etiologia

Como as obstruções do tracto urinário congénitas e adquiridas diferem na causa e evolução clínica, estas vão ser descritas separadamente.

Causas congénitas de obstrução

As anomalias congénitas podem obstruir o tracto urinário em qualquer nível, desde a JUP até à extremidade da uretra e a obstrução pode danificar um ou os dois rins. (Tabela 1) Apesar de algumas lesões serem raras, como grupo, estas representam uma importante causa de obstrução renal e em pacientes jovens levam, muitas vezes, a prejuízo severo da função renal, podendo resultar numa doença renal catastrófica. O uso generalizado da ecografia fetal e a sua elevada sensibilidade, têm levado à detecção precoce de obstruções do tracto urinário pré-natal. Em casos de obstrução severa, a sua detecção pode levar à interrupção da gravidez ou a tentativas de melhorar a obstrução *in utero*. Contudo, a ecografia pode detectar obstruções ligeiras, com significado clínico desconhecido. [15]

Junção ureteropielica (JUP)	Ureter distal	Bexiga	Uretra
Obstrução da JUP	Obstrução da junção	Divertículos Vesicais	Válvulas da uretra posterior
Pregas uretéricas	vesicoureterica (JVU)	Condições neurológicas (ex, espinha bífida)	Divertículo uretral
Válvulas uretéricas	RVU		Válvulas da uretra anterior
Estenoses	Síndrome de Prune-Belly		Atrésia uretral
Pólipos fibroepiteliais benignos	Ureterocelos		Fusão labial
Ureter retrocava			

Tabela 1 - Causas congénitas de obstrução do tracto urinário

Causas adquiridas de obstrucção

- **Intrínsecas**

As causas adquiridas de obstrucção podem ser intrínsecas ao tracto urinário, isto é, resultam de um processo intraluminal ou intramural, ou advêm de causas extrínsecas. As causas intrínsecas podem ser consideradas em função da sua localização anatómica. [15]

Processos intrínsecos

- **Intraluminal**

Intrarrenal

Nefropatia do ácido úrico

Sulfonamidas

Aciclovir

Indinavir

Mieloma Múltiplo

- **Intrauretérico**

Nefrolitíase

Necrose papilar

Coágulos sanguíneos

- **Intramural**

Funcional

. Doenças

DM

Esclerose Múltipla

Doença cerebrovascular

Lesão da espinhal medula

Doença de Parkinson

. Drogas

Agentes anticolinérgicos

Levodopa

Anormalidades anatómicas

. Estenoses uretéricas

Schistosomiasis

Tuberculose

Drogas (ex. AINE's)

Instrumentação uretérica

. Estenose uretral

. Tumores benignos ou malignos da pélvis renal, ureter ou bexiga

Processos extrínsecos

• **Foro genitourinário**

Mulheres

. Útero

Gravidez

Tumores

Endometriose

Prolapso uterino

. Ovário

Abcesso tubo-ovário

Tumor

Quisto

. Homens

HBP

Carcinoma da próstata

Neoplasias malignas

. Tracto genitourinário

Tumores do rim, bexiga e uretra

. Outros locais

Invasão metastática

Extensão directa

• **Tracto gastrointestinal**

. Doença de Crohn

. Apendicite

. Diverticulose

. Pancreatite crónica com formação de pseudoquisto

. Pancreatite aguda

• **Sistema vascular**

Aneurismas arteriais

. Aneurisma da aorta abdominal

. Aneurisma da artéria ilíaca

Venosos

- . Tromboflebite da veia ovárica

Vasculites

- . Lúpus eritematoso sistémico
- . Poliartrite nodosa
- . Granulomatose de Weneger
- . Púrpura de Henoch-Schonlein

• **Processos retroperitoneais**

Fibrose

- . Idiopática
- . Induzida por fármacos
- . Inflamatória

Infecção crónica do tracto urinário

Tuberculose

Sarcoidose

- . Iatrogénica

Nódulos retroperitoneais alargados

Invasão tumoral

Massa tumoral

Hemorragia

Urinoma

• **Agentes biológicos**

Actinomyose

Tabela 2 - Causas adquiridas de obstrucção do tracto urinário

As causas intrínsecas intraluminais de obstrução podem ser intrarrenais ou extrarrenais. As primeiras resultam da formação de cilindros ou cristais nos túbulos renais. Incluem-se, neste grupo, a nefropatia pelo ácido úrico, a deposição de cristais por drogas que precipitam na urina (sulfonamidas, aciclovir, indinavir e ciprofloxacina) e também o Mieloma Múltiplo. A obstrução intrínseca intraluminal extrarrenal ou intrauretérica pode, também, levar a obstrução urinária. A nefrolitíase representa a causa mais comum de obstrução uretérica em homens jovens. Outros processos de obstrução uretérica são a necrose papilar e coágulos sanguíneos.[15] Os processos intrínsecos intramurais que causam obstrução incluem a falência da micção ou, mais raramente, a falência da peristalse uretérica. O armazenamento da urina e a micção requerem uma complexa interacção de reflexos espinhais, do mesencéfalo e da função cortical[24]. A disfunção neurológica que ocorre na DM, na Esclerose Múltipla, em doenças cerebrovasculares ou na Doença de Parkinson, podem lesar o neurónio motor superior e causar uma variedade muito grande de disfunções vesicais. Se a bexiga não esvaziar correctamente, pode ficar com um volume residual persistente, o que vai resultar numa pressão intravesical aumentada, que é transmitida retrogradamente aos ureteres, à pélvis renal e ao rim. Para além disso, uma falência na coordenação da contracção vesical versus abertura do esfíncter uretral (dissinergia vesico-esfincteriana) pode levar a uma hipertrofia vesical. Neste caso, o enchimento da bexiga vai requerer uma pressão hidrostática aumentada para distender o músculo detrussor hipertrofiado e, da mesma forma, a pressão aumentada na bexiga é transmitida aos ureteres e à pélvis renal. As lesões espinhais baixas podem resultar numa bexiga atónica e flácida, com falência da micção, tal como em ITU recorrentes. [15] Múltiplas drogas podem causar obstrução intrínseca intramural por alterarem a função do músculo liso do tracto urinário. São de destacar os anticolinérgicos [75], a Levodopa e o uso crónico de ácido

tioprofenico. Em qualquer um dos casos, quando a bexiga não esvazia normalmente, pode haver dano renal como consequência de ITU recorrentes e de pressão retrógrada aumentada pela acumulação de urina residual.[15]

As anormalidades anatómicas adquiridas da parede do tracto urinário incluem a estenose uretérica, tumores benignos ou malignos da uretra, bexiga, ureter ou da pélvis renal. [41] Organismos infecciosos também podem produzir uma obstrução intrínseca do tracto urinário. Destacam-se o *Schistosoma haematobium*[72], *Mycobacterium tuberculosis*[18], *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, entre outros. [88]

- Extrínsecas

As causas adquiridas extrínsecas de obstrução do tracto urinário podem ocorrer numa ampla variedade de sectores. A frequência relativamente alta de patologia obstructiva em mulheres em idade reprodutiva, devido à gravidez e a neoplasias pélvicas, resulta em taxas de patologia obstructiva mais elevadas em mulheres do que em homens [15]. As neoplasias pélvicas, especialmente os adenocarcinomas cervicais representam a segunda causa mais comum de uropatia obstructiva extrínseca em mulheres. [10]. Em idosas, o prolapso uterino e outras insuficiências do pavimento pélvico podem causar obstrução, desenvolvendo-se hidronefrose em 5% das pacientes [37]. O prolapso leva a uma compressão do ureter e dos vasos uterinos e está associado a um risco aumentado de ITU, sépsis, pielonefrite e insuficiência renal. [37] Os tumores uterinos benignos foram identificados como uma causa de obstrução, especialmente em pacientes com massas volumosas[3]. Doenças inflamatórias pélvicas, particularmente abscessos tubo-ováricos, podem, também, causar obstrução. [49] Apesar da endometriose ser uma causa rara de obstrução ureteral, esta deve ser considerada como diagnóstico diferencial sempre que uma mulher pré-menopáusia

apresenta obstrução unilateral. O início da obstrução pode ser insidiosa e o processo é, habitualmente, restrito à porção pélvica do ureter. O envolvimento do mesmo pode ser intrínseco ou extrínseco, com compressão extrínseca decorrente principalmente de aderências provenientes da endometriose. [25, 71] Depois dos 60 anos, a uropatia obstrutiva é mais frequente em homens. A HBP que é, de longe, a causa mais comum de obstrução do tracto urinário em homens, produz alguns sintomas em 75% dos homens com 50 anos ou mais. [2, 65]. Os sintomas mais característicos são a dificuldade em iniciar a micção, um jacto urinário fraco, esvaziamento vesical incompleto e nictúria. O diagnóstico pode ser feito pela história clínica, estudos urodinâmicos e recorrendo à imagiologia, em alguns casos. [2, 9, 65]. Os tumores genitourinários malignos causam obstrução do tracto urinário ocasionalmente. O carcinoma da bexiga é a segunda causa mais comum (depois do carcinoma cervical) de obstrução maligna do ureter [15]. O carcinoma da próstata também pode causar obstrução pela compressão do colo vesical, pela invasão do orifício ureteral ou pelo envolvimento metastático do ureter e nódulos pélvicos. [65] Apesar dos tumores uroteliais da pélvis renal, ureter e da uretra serem raros, estes podem igualmente levar a obstrução urinária[9]. Muitos processos gastrointestinais podem, de igual forma, causar uropatia obstrutiva. A Doença de Crohn pode estender-se ao retroperitoneu e causar obstrução dos ureteres, habitualmente do direito. [91] Outras patologias podem causar oxalose, levando à nefrolitíase [94]. A apendicite pode gerar cicatrizes retroperitonais ou abscessos em crianças e adultos jovens e causar obstrução do ureter direito[20]. De outra forma, a diverticulite é mais frequente em idosos e afecta mais o ureter esquerdo. [13] Outras causas de obstrução são o fecaloma, a pancreatite crónica com pseudoquisto e a pancreatite aguda. Anomalias vasculares podem, também, causar obstrução. É de destacar o aneurisma da aorta abdominal, que causa pressão sobre o

ureter.[15] Os processos retroperitoneais tal como tumores e fibrose levam a compressão, que também resulta em obstrucção. As causas mais frequentes de obstrucção retroperitoneal, em 70% dos casos, devem-se a tumores do cólon, bexiga, próstata, ovário, útero e carcinoma cervical [19, 36]. Quando idiopático, a fibrose retroperitoneal envolve habitualmente o terço médio do ureter e afecta igualmente homens e mulheres na quinta e sexta décadas de vida [104]. Pode, também, ser induzida por drogas ou ocorrer como consequência de aderências de múltiplas cirurgias abdominais. [104] As neoplasias malignas podem obstruir o tracto urinário por extensão directa ou por metastização. [19]. O carcinoma cervical, como referido anteriormente, é a causa obstrutiva maligna mais comum, seguindo-se a neoplasia vesical. Em crianças destacam-se problemas como a neurofibromatose pélvica e o tumor de Wilms. [15]

7.2.4. Patogénese

A obstrucção urinária, tal como a disfunção vesical, têm o mesmo efeito no tracto urinário. Estas alterações podem ser melhor compreendidas considerando os efeitos no tracto urinário baixo (distal ao colo vesical), médio (bexiga) ou alto (ureter e rim). [27]

Tracto urinário baixo (ex. estenose uretral)

A pressão hidrostática proximal à obstrucção causa dilatação da uretra. A parede torna-se fina e divertículos podem formar-se. Se a urina ficar infectada, pode haver extravasamento e formação de abcessos periuretrais. [27]

Tracto urinário médio (ex. HBP)

Nos estádios iniciais (fase compensatória) o músculo da parede vesical torna-se hipertrofiado e espessado. Com a descompensação, este passa a ser um músculo menos contráctil e, conseqüentemente, fraco. [27]

Fase de compensação

Para compensar a pressão aumentada, a musculatura da bexiga hipertrofia. A sua espessura pode duplicar ou triplicar de forma a que o completo esvaziamento seja possível. Com uma infecção secundária os efeitos desta sobrepõem-se, podendo haver edema da submucosa, infiltrada com células plasmáticas, linfócitos e polimorfonucleares. À cistoscopia, cirurgia ou em autópsias podem ser observadas as seguintes evidências[27]:

- Trabeculação da parede vesical (colunas) – A parede da bexiga distendida é, normalmente, lisa. Com a hipertrofia, bandas musculares individuais tornam-se tensas e dão um aspecto grosseiramente entrelaçado à superfície mucosa. Esta hipertrofia causa uma resistência aumentada ao fluxo da urina nos segmentos intravesicais dos ureteres e é este mecanismo que causa a obstrução funcional das JVU, originando uma pressão retrógrada aumentada no rim e ureterohidronefrose. [7]
- Células – A pressão intravesical normal é cerca de 30 cm de água, no início da micção. Uma pressão 2 a 4 vezes maior pode ser alcançada pela bexiga trabeculada na tentativa de forçar a urina a ultrapassar a obstrução. Esta pressão tende a empurrar a mucosa entre as bandas musculares hipertrofiadas, levando à formação de pequenos reservatórios designados de células [27, 63].
- Divertículos – Se a pressão continuar a aumentar as células podem tornar-se sáculos e, finalmente, divertículos, que, em função da sua localização, ficam envolvidos pela gordura perivesical ou pelo peritoneu. Os divertículos não têm camada muscular e, conseqüentemente, não conseguem expulsar os seus conteúdos convenientemente para a bexiga, mesmo quando a causa primária de

obstrucção é revertida. Quando ocorre uma infecção secundária, esta é difícil de erradicar, podendo estar indicada a remoção cirúrgica dos divertículos.[27, 63]

- Mucosa – Na presença de uma infecção aguda, a mucosa torna-se edematosa e eritematosa. A inflamação crónica, por sua vez, origina uma mucosa pálida enquanto que na ausência de processo inflamatório a mucosa surge normal.[27]

Fase de descompensação

O poder de descompensação da musculatura vesical varia muito. Um paciente com aumento do tamanho da próstata pode ter apenas sintomas suaves de prostatismo, mesmo que aparente ter uma glândula obstructiva na uretrocistoscopia. No entanto, outro pode ter uma retenção aguda e ter, ainda, uma glândula de tamanho normal ao toque rectal e ter aquilo que parece ser uma obstrucção ligeira à cistoscopia. Assim, se houver uma obstrucção agravada de infecção com edema ou congestão pode haver descompensação do detrussor, resultando na presença de um volume residual, após a micção. Este volume pode alcançar valores de 500 ml ou significativamente mais elevados. [27]

Tracto urinário alto

Ureter – O efeito da obstrucção na função uretérica depende do grau e da duração da obstrucção, do fluxo urinário e da presença ou ausência de infecção. Após o início da obstrucção, a urina começa a acumular-se e, com isso, há um aumento da pressão uretérica intraluminal e das dimensões do ureter, quer em termos de diâmetro, quer de comprimento. O aumento da pressão intraluminal depende da produção continuada de urina pelo rim, que não consegue ultrapassar a obstrucção. O aumento das dimensões uretéricas resulta num agravamento da pressão e do volume de urina retida no ureter. [3]

Nos estádios iniciais de obstrucção, a pressão intravesical é normal enquanto se dá o enchimento da bexiga e está aumentada, apenas, durante a micção. A pressão não é transmitida aos ureteres e à pélvis renal devido à competência do mecanismo anti-refluxo da JVU. Contudo, em função da hipertrofia do trigono e da resistência aumentada à saída de urina, há uma progressiva pressão retrógrada para o ureter e para o rim, que vai resultar em dilatação e hidronefrose. Mais tarde, com a fase de descompensação e na presença de volume residual há um efeito do estiramento que somado ao já hipertrofiado músculo trigonal, aumenta apreciavelmente a resistência ao fluxo urinário na porção inferior do ureter, o que induz ureterohidronefrose. Com a descompensação do complexo ureterotrigonal, o mecanismo de válvula pode perder-se, ocorre refluxo e a pressão intravesical aumentada é transmitida directamente à pélvis renal, o que agrava o grau de ureterohidronefrose. Secundaria à pressão retrógrada resultante da hipertrofia trigonal, ou da presença de um cálculo no ureter, a musculatura ureteral hipertrofia e aumenta o peristaltismo, na tentativa de fazer passar a urina (fase de compensação).[27] Apesar da hipertrofia e do aumento da contractilidade, é evidente, clínica e experimentalmente, que um ureter obstruído e dilatado é menos capaz de gerar a pressão contráctil requerida para o transporte de urina, que o ureter normal. Este fenómeno pode ser explicado pela lei de Laplace que diz que se há um aumento no diâmetro ureteral, a pressão diminui. [3] Este mecanismo causa alongamento e tortuosidade do ureter. Com o passar do tempo, estas alterações ficam marcadas e formam-se bandas de tecido fibroso. Com a contracção, estas bandas angulam o ureter, causando uma obstrucção secundária. Nestas circunstâncias, a remoção da obstrucção primária pode não prevenir o rim de ser submetido a uma progressiva obstrucção, devido à obstrucção uretérica secundária. Finalmente, devido ao aumento da pressão, a parede uretérica torna-se fraca e perde a sua capacidade contráctil (fase de

descompensação). A dilatação pode ser tão severa que o ureter pode assemelhar-se a uma ansa intestinal. [27]

Rim – A pressão na pélvis renal é habitualmente próxima do zero. Quando esta pressão aumenta devido a obstrução ou refluxo, a pélvis e os cálices dilatam. O grau de hidronefrose que se desenvolve depende da duração, grau e do local da obstrução. Quanto mais alta for a obstrução, maior vai ser o efeito no rim. Se a pélvis renal for inteiramente intrarrenal e a obstrução se der ao nível da JUP, a pressão estende-se ao parênquima. Se a pélvis renal for extrarrenal, apenas uma parte da pressão produzida pela estenose ureteropiélica se estende ao parênquima renal. Isto acontece porque a pélvis extrarrenal está embutida na gordura, dilata mais rapidamente e, assim, dá-se a “decompressão” dos cálices.[27]

As alterações patológicas major em rins obstruídos têm sido caracterizadas em modelos animais e tem sido feito um paralelo para os humanos. Num estudo em que se induziu obstrução uretérica em porcos foram descritas as alterações observadas nos dois rins em diferentes alturas. A dilatação da pélvis e do ureter, bem como a dilatação das papilas estavam presentes no rim obstruído após 42 horas de obstrução e o peso do rim envolvido era maior. O parênquima tornou-se edematoso após 7 dias. O córtex manteve-se ligeiramente alargado e houve dilatação calicial marcada ao 12º dia, no rim obstruído. Ao 21º e 28º dias, as dimensões de ambos os rins eram semelhantes. Contudo, os tecidos corticais e medulares do rim afectado encontravam-se ligeiramente diluídos. [3] Nos estádios iniciais, a musculatura piélica sofre uma hipertrofia compensatória, no sentido de forçar a urina a ultrapassar a obstrução. Contudo, com o passar do tempo o músculo torna-se atónico (fase de descompensação). A progressão da atrofia hidronefrótica processa-se da seguinte forma:

- 1- As mudanças mais precoces no desenvolvimento da hidronefrose dão-se nos cálices. A parte final de um cálice normal é côncava, porque a papila se projecta no seu interior. Com o aumento da pressão intrapiélica, os fórnices tornam-se arredondados. Se esta pressão se mantiver, a papila torna-se achatada e depois convexa, como resultado da atrofia isquémica, devido à compressão. O parênquima entre os cálices é o menos afectado. Assim, as alterações no parênquima renal devem-se a: a) compressão atrófica, devido ao aumento da pressão intrapiélica (mais acentuada na pélvis renal), b) isquémia atrófica, devido a alterações hemodinâmicas, manifestada, apenas, nos vasos arqueados, que passam nas bases das pirâmides e que são mais vulneráveis à compressão entre a cápsula renal e o aumento central da pressão intrapiélica.
- 2- A atrofia irregular é causada pela natureza do suprimento sanguíneo renal. As arteriolas são vasos terminais. Desta forma, a isquémia é mais marcada em áreas mais distantes das artérias interlobulares. À medida que a pressão retrógrada aumenta e que a hidronefrose avança, são as principais artérias que mostram a maior resistência.
- 3- A pressão aumentada é transmitida ao túbulo renais. Estes ficam dilatados, e as suas células vão atrofiar por mecanismos isquémicos. Contudo, é de notar que alguns casos de dilatação da pélvis e cálices renais não são devidos à presença de obstrução.
- 4- Apenas na hidronefrose unilateral é que são vistos os estádios avançados de atrofia hidronefrótica. O rim pode surgir completamente destruído e repleto de um líquido claro (água e electrólitos) ou pus, com paredes muito finas.

Se a obstrução é unilateral, a pressão intrarrenal aumentada causa supressão de algumas funções renais desse lado. Quanto mais a pressão intrapiélica se aproximar da

pressão de filtração glomerular (6-12 mmHg), menos urina é secretada. A taxa de filtração glomerular (TFG) e o fluxo plasmático renal reduzem-se, o poder de concentração da urina perde-se gradualmente e o ratio da concentração ureia-creatinina na urina do rim com hidronefrose é mais baixo do que o da urina do rim normal.

A atrofia hidronefrótica é um tipo incomum de alteração associada à obstrução. À semelhança de outros órgãos secretores há cessação das secreções quando os seus ductos estão obstruídos. Este fenómeno causa atrofia primária. Contudo, numa obstrução completa do rim, este continua a secretar urina. À medida que a urina é excretada para a pélvis renal, alguns fluidos e sobretudo substância solúveis são reabsorvidas através do túbulos ou dos vasos linfáticos. Este fenómeno foi demonstrado pela injeção de fenolsulfoftaleína na pélvis renal obstruída. Este é reabsorvido em poucas horas e é excretado no outro rim. Se a pressão intrapiélica no rim hidronefrótico aumenta muito rapidamente alcançando a pressão de filtração (que tem como consequência a cessação da filtração), um mecanismo de segurança é activado - há uma ruptura na superfície de revestimento das estruturas colectoras no seu ponto mais fraco, os fónices. Isto leva a um extravasamento de urina da pélvis renal para o interstício. O líquido extravasado é absorvido pelo linfáticos renais e a pressão na pélvis renal desce, permitindo a filtração de urina. Este mecanismo explica porque é que um rim extremamente hidronefrótico continua a funcionar.

O prejuízo funcional na hidronefrose unilateral é maior e aumenta mais rapidamente do que numa hidronefrose bilateral. À medida que a hidronefrose unilateral evolui, o rim normal sofre uma hipertrofia dos nefrónios, sobretudo em crianças, de forma a tentar manter a função renal normal. Por esta razão, uma reparação anatómica bem sucedida da obstrução ureteral pode falhar ao aumentar o seu poder de excreção. Se os dois rins forem hidronefróticos, um forte estímulo é continuamente exercido em

ambos para manter a função máxima. Consequentemente, o retorno da função em ambos os rins após a reparação da obstrucção é, muitas vezes, excepcional.

Estudos demonstraram que a recuperação da função renal após a libertação completa da obstrucção se dá até 4 semanas de obstrucção. Em dois casos bem documentados em humanos, a função renal foi recuperada depois de uma obstrucção de 56 a 69 dias. Contudo, a perda de função irreversível pode ser tão precoce como ao 7º dia, como foi evidenciado pela dilatação e necrose dos túbulos proximais, que aumentou progressivamente com o tempo. [27]

7.2.5. Obstrucção do tracto urinário e PA

A obstrucção do fluxo urinário, desde o meato uretral até aos túbulos renais, é o factor predisponente mais importante no desenvolvimento de ITU. [96]

O tipo de lesão obstrutiva varia consoante o grupo etário – as anomalias congénitas são mais frequentes em crianças, os cálculos, edema inflamatório ou estenoses ocorrem em qualquer idade e os tumores são mais frequentes em idosos. [11]

A obstrucção inibe o fluxo normal de urina e a consequente estase compromete os mecanismos de defesa da bexiga e do rim. A obstrucção do fluxo urinário enfatiza a importância do “flushing” e do efeito de remoção do fluxo urinário na prevenção da ligação e colonização dos agentes uropatogénicos ao tracto urinário. A obstrucção, quer de origem mecânica, quer de origem neurogénica, resulta num esvaziamento incompleto da bexiga e, não só permite a multiplicação bacteriana na urina, como aumenta a capacidade de multiplicação das bactérias no parênquima renal, permitindo que a infecção seja transmitida de uma parte do rim para outra. As cicatrizes corticais renais têm um pequeno efeito na susceptibilidade à infecção, enquanto que as cicatrizes papilares resultam numa susceptibilidade extremamente aumentada, por causarem

obstrução tubular intrarrenal. Na obstrução do colo vesical, a distensão da parede vesical resultante interfere com os mecanismos de defesa. Contudo, o factor mais importante é o aumento do volume residual que predispõem e mantêm a infecção, fornecendo um meio adequado para o crescimento bacteriano. [96] Os termos estagnação e estase são de extrema relevância quando se analisa a relação entre a obstrução e a infecção. A estase fornece uma fonte constante de re-infecção aos tecidos adjacentes do tracto urinário, visto que estimula o crescimento e multiplicação bacterianas e é responsável pela prática comum que “força” a urina a sair. Contudo, não há evidências que mostrem um valor curativo neste acto, apesar de haver algumas virtudes, sobretudo na redução da disúria e no retardamento da nefrolíase. Campbell fundamentou que há evidências que, na presença de uma obstrução do tracto urinário, há uma redução na actividade fagocítica das células endoteliais dos capilares renais. É fácil de demonstrar que a obstrução ureteral aumenta a susceptibilidade do rim à infecção por bactérias injectadas via intravenosa. O rim obstruído torna-se massivamente infectado e progressivamente destruído pela infecção piogénica, enquanto que o rim oposto não mostra qualquer evidência de infecção. Foi, também, notado que a infecção aguda poderia ser interrompida se a obstrução uretérica fosse removida. A relação entre a obstrução urinária e a susceptibilidade à infecção é só mais um exemplo do fenómeno geral que diz que os tecidos com uma pressão hidrostática aumentada têm uma resistência diminuída à infecção piogénica. Alguns dos mecanismos envolvidos são: alteração do fluxo sanguíneo, do fluxo da linfa, diapedese do leucócitos e eficiência da fagocitose. [11]

No modelo experimental de pielonefrite via hematogénica, o rim é relativamente resistente à infecção, a menos que haja obstrução uretérica. Nestas circunstâncias, apenas o rim obstruído fica infectado. Até uma obstrução uretérica transitória de 15 a

30 minutos aumenta significativamente a susceptibilidade à infecção. Pensa-se que a pressão retrógrada resultante da obstrução altere os padrões de fluxo sanguíneo intrarrenal. Isto não só prejudica a chegada de células e mediadores inflamatórias, como origina isquémia da papila e medula, tornando o rim mais susceptível à invasão, multiplicação e extensão bacteriana. A obstrução uretérica pode, também, reactivar infecções. [96] Os estudos estatísticos que avaliam a relação entre a uropatia obstrutiva e a infecção são impressionantes. Campbell estimou que a infecção crónica do tracto urinário é 20 vezes mais frequente em crianças com anormalidades do tracto urinário do que em crianças anatomicamente normais. Alguns resultados de autópsias detectaram que a pielonefrite obstrutiva era 12 vezes mais frequente do que a não obstrutiva. Neste estudo, chegou-se à conclusão, também, que havia diferença na incidência da infecção dependendo da localização da obstrução. Esta era de 23 a 46 % se a obstrução fosse no ureter e de 61 a 83 % se a obstrução se localizasse na bexiga ou uretra. Esta diferença poderia ser devido ao facto de na obstrução baixa haver distensão da bexiga e, conseqüentemente, refluxo para o ureter. Há contudo, uma explicação mais viável. O uso de catéteres e de tratamentos por cistoscopia são mais frequentes em pacientes com obstrução baixa. Estes procedimentos terapêuticos podem ser responsáveis por introduzir a infecção. [11] Num estudo realizado em ratos, foi colocada a hipótese se uma breve obstrução do tracto urinário contendo um espécie não-virulenta, teria complicações como febre, PA, inflamação crónica renal ou mesmo morte. Os animais foram infectados via transuretral com uma estirpe específica de *E.Coli*, a FN 414, que é rapidamente eliminada em ratos normais, sem causar bacteriúria, bacteriémia ou patologia renal, e foram submetidos a uma obstrução uretral reversível, através do revestimento do meato uretral com colódio durante 1, 3 e 6 horas. A maior parte dos ratos obstruídos durante 1 hora demonstraram inflamação do

parênquima renal 48 horas depois. Ao fim de 3 horas de obstrucção, 9 em 10 ratos tinham bacteriémia. Algumas destas bacteriémias estavam presentes 48 horas após a remoção da obstrucção. Nessa altura, uma inflamação mais severa foi observada nesses ratos. A obstrucção de 6 horas resultou nas alterações agudas descritas acima, mas também em inflamação renal crónica e fibrose, na maioria dos animais sacrificados 3 a 6 semanas mais tarde. Estudos adicionais demonstraram que a obstrucção uretral aprimorou a patogenicidade de outra espécie de *E.Coli* e causou lesões renais mais severas em ratos infectados com *E.Coli* CFT073, isolada de um paciente com pielonefrite. Estes achados demonstram que uma ligeira obstrucção uretral pode induzir organismos que são rapidamente expulsos do tracto urinário normal, a causar bacteriúria, bacteriémia e pielonefrite e intensificam as lesões renais causadas por agentes uropatogénicos.[51]

Vários estudos clínicos sugerem que a obstrucção tem uma importância fulcral no desenvolvimento de ITU. O aumento na incidência da PA está associada com a obstrucção em adolescentes do sexo masculino e feminino, em grávidas e em idosos de ambos os sexos. As anomalias congénitas referidas anteriormente são uma grande contribuição e são todas acompanhadas de uma elevada frequência de pielonefrite. Da mesma forma, a obstrucção do fluxo urinário causado por nefrocalcionose, ácido úrico, deplecção do potássio, rim poliquístico, nefropatia por analgésicos, entre outras causas, está associada a uma frequência aumentada de pielonefrite ascendente.[96] Enquanto que a obstrucção ureteral completa aumenta a susceptibilidade do rim à infecção e resulta, também, em reactivação de lesões já curadas, a obstrucção gradual ou parcial aumenta a susceptibilidade à infecção renal hematogénica de forma mais ligeira. Os estudos demonstraram que na obstrucção completa, ambos os rins se encontravam alargados, tinham uma aparência quística e pesavam menos que o rim contralateral 6

semanas após a obstrução. Contudo, tamanhas diferenças não se encontravam presentes neste intervalo de tempo em rins parcialmente obstruídos. [3] É provável, portanto, que a associação entre obstrução parcial e a pielonefrite em humanos seja devido a um efeito sobre o mecanismo de infecção ascendente, pela interferência com a dinâmica ureteral ou pela acentuação do efeito de RVU. [3]

7.3. Refluxo vesicoureterico

7.3.1. Definição

RVU é o fluxo retrógrado de urina da bexiga para o ureter e, conseqüentemente, para o rim, secundário a uma JVU disfuncional. Esta junção funciona, habitualmente, como uma válvula de um só sentido, que permite a passagem de urina do ureter para a bexiga e que fecha durante a micção evitando o fluxo retrógrado. O funcionamento desta válvula está na dependência de múltiplos factores, nomeadamente do tamanho da submucosa do ureter, da largura da abertura uretérica na bexiga, dos músculos do trigono vesical e, ainda, da peristalse coordenada do ureter. [109] O RVU pode estar associado a ITU, hidronefrose, JUP anormal e desenvolvimento anormal do rim (displasia renal). [67] É mais frequente durante a micção, quando a pressão intravesical é maior, contudo este pode ocorrer em qualquer fase do ciclo miccional, particularmente quando há uma bexiga disfuncional. [109]

7.3.2. Epidemiologia

RVU é comum na infância, mas precisar a prevalência é difícil, quer pelo facto de, por um lado, este resolver espontaneamente quer por persistir devido à dinâmica anormal de bexiga. [109] Vários estudos foram realizados, tendo por objectivo estudar a prevalência do RVU, e foram examinados vários grupos de crianças - saudáveis, recém-nascidos com dilatação do tracto urinário pré-natal, crianças com ITU e crianças com

história familiar de problemas do foro urinário. [109] Os estudos sugerem uma frequência que ronda os 1% em crianças saudáveis. No que diz respeito a recém-nascidos com dilatação do tracto urinário pré-natal, muitos estudos foram realizados. Dependendo dos valores referência utilizados, habitualmente dilatações \geq a 4 mm, a prevalência em recém-nascidos portadores desta condição é de 0.2 a 9.6% e, destes, 3 a 19% têm RVU diagnosticado por uretrocistografia. Contudo, partir destes dados é pouco fiável, na medida que se assume que a dilatação está sempre associada ao RVU e que a ecografia detecta todas as dilatações. Há numerosos casos de crianças com ITU que realizaram uma uretrocistografia e, 25 a 40%, tinham RVU. Assim, tendo em conta que a incidência cumulativa das crianças terem uma ITU é de 6%, podemos afirmar que o risco destas terem RVU depois de uma ITU varia entre 1.5 e 2.4 %.[109] A probabilidade de rapazes ou raparigas terem RVU depois de uma ITU é igual, contudo, em rapazes, o risco de terem elevados graus de refluxo é maior, com maior probabilidade de apresentarem lesões renais[48, 58]. As raparigas são mais vezes diagnosticadas com RVU porque têm uma maior probabilidade de terem ITU [58]. Outro grupo estudado foram as crianças que tinham história familiar de RVU. Uma revisão de alguns estudos demonstrou uma grande variabilidade na frequência do RVU. Em muitos casos, o estudo do RVU em membros mais velhos da família foi incompleto ou problemático[109], tendo sido difícil estimar, com certeza, a probabilidade de RVU.

A maioria dos estudos aponta para uma incidência do RVU de 1-2% na população pediátrica geral diagnosticado, habitualmente, em crianças com suspeita de ITU. Mais de 80 % das crianças com refluxo pré-natal são rapazes. Estes dados contrastam com a incidência do refluxo pós-natal, que é maior no sexo feminino, com um ratio de 5:1. Uma possível explicação pode ser a pressão de micção aumentada que é necessária nos rapazes e que, *in utero*, pode distorcer a JVU. [5]

Estudos sobre a frequência de RVU dão resultados inconstantes. As variações são, na maioria dos casos, atribuídas aos moldes do próprio estudo. A verdadeira prevalência do RVU em crianças permanece desconhecida - 1% é provavelmente um valor conservador; 10 a 20% pode ser possível, mas sugere que grande parte do RVU é assintomático. [109]

Sexo

As diferenças nas taxas de RVU entre o sexo masculino e feminino sugerem uma dicotomia sexual no funcionamento do tracto urinário inferior, do funcionamento vesical e da uretra. [3]

Os rapazes são, na generalidade, diagnosticados com RVU mais precocemente do que as raparigas, porque têm hidronefrose pré-natal e pielonefrite numa idade mais precoce que as raparigas. Têm, também, graus de refluxo mais severos e as lesões renais são mais frequentes no sexo masculino. [106] Para além disso, os rapazes circuncidados têm um risco 12 vezes maior de desenvolver ITU e uma maior propensão em abrigar agentes uropatogénicos. A maior incidência vai, necessariamente, requerer uma avaliação mais frequente e, conseqüentemente, detectar mais casos de RVU nesta população. [3] Por outro lado, quando o RVU é diagnosticado em associação com ITU na adolescência, o sexo feminino predomina. Na vida adulta, as mulheres excedem o número de homens, num ratio de 5:1 para 18:1, mas esta diferença deve-se à ocorrência de ITU, que são mais frequentes nas mulheres. Conseqüentemente são, também, mais vezes examinadas.[106]

Idade

Tendo em conta a história natural do refluxo, que resolve espontaneamente com o tempo, na maioria dos casos, é de esperar que este seja menos prevalente em crianças

mais velhas. (tabela 3) Mesmo na presença de infecção ou de bacteriúria assintomática, o refluxo é mais comum em pacientes jovens. [3]

Idade (anos)	Incidência (%)
≤1	70
4	25
12	15
Adultos	5.2

Tabela 3 – Incidência de refluxo em pacientes com ITU [3]

Raça

Pouco se sabe sobre a predisposição racial do refluxo mundialmente, porque a maioria dos estudos têm sido feitos em países ocidentais. Contudo, há uma diferença que está claramente estabelecida – há uma frequência significativamente menor de desenvolver refluxo em crianças do sexo feminino, com ascendência africana. Para além disso, o refluxo parece reverter mais precocemente nesta população.[3]

7.3.3. Anatomia relevante

O funcionamento normal da JVU inclui vários aspectos - a inserção oblíqua do ureter na parede vesical, o comprimento adequado da porção intramural do ureter e um forte suporte do detrussor.

O ureter é composto por 3 camadas musculares: uma interna longitudinal, a média circular e a externa longitudinal. Esta última é envolvida pela camada adventícia. Internamente às camadas musculares está a mucosa e a submucosa. A camada muscular interna, constituída por músculo liso, passa através do hiato uretérico, vai para além do

meato ureteral e continua distalmente até ao trigono, entrelaçando-se com as fibras musculares lisas do ureter contralateral onde forma o músculo de Bell do trigono e da uretra posterior. A camada muscular média, externa e a adventícia periuretéricas fundem-se com a parede da bexiga na parte superior do meato uretérico para formar a bainha de Waldeyer. Esta bainha liga a porção extravesical do ureter ao meato ureteral. [17]

7.3.4. Etiologia do RVU

O RVU resulta de uma série de factores. A forma como cada um destes factores contribui para a patogenia do RVU define se este é considerado primário ou secundário. [3]. De forma geral, o RVU é considerado primário quando é causado por um defeito congénito da JVU, com mecanismo valvular inadequado, enquanto que o RVU é secundário quando resulta de anormalidades anatómicas ou funcionais, com componente obstrutiva [84]. Contudo, é evidente que o refluxo primário e secundário nem sempre são mutuamente exclusivos. [3]

Primário

Surge quando há um defeito congénito na estrutura e, conseqüentemente, na função da JVU. O refluxo ocorre mesmo havendo uma pressão baixa e adequada na bexiga. O ratio comprimento-diâmetro é quase sempre inferior ao normal. Embora o inadequado comprimento do túnel, mais do que o excessivo diâmetro do orifício ureteral, leve ao refluxo, um ureter dilatado é um desafio quando se pretende realizar uma ureteroneocistostomia. Isto tem solicitado quer a criação de túneis longos (> 5 cm) quer uma redução no diâmetro ureteral por plicagem, ou ambos, de forma a gerar um correcto mecanismo anti-refluxo. [3]

Secundário

O RVU secundário é causado pela obstrucção do fluxo urinário da bexiga com consequente elevação da pressão vesical. Esta obstrucção pode ser anatómica ou funcional. O grau e a duração da obstrucção influenciam a severidade do RVU secundário. [106]

A obstrucção anatómica mais comum da bexiga na população pediátrica é a VUP. O refluxo está presente em aproximadamente 50% dos pacientes com VUP. [3, 106]. Em adultos, o aumento do tamanho da próstata e a sua posterior “correção” estão associados com o RVU e a sua resolução, respectivamente. Em mulheres, a obstrucção vesical é rara. A causa mais comum de obstrucção é um ureterocelo que prolapsa para o colo vesical. No geral, se o alívio da obstrucção resulta numa rápida resolução do refluxo, então o refluxo era secundário.[3]

As causas funcionais também contribuem para RVU e são comuns em ambos os sexos. Estas causas incluem a bexiga neurogénica, bexiga não-neurogénica e disfunção vesical. [3, 106] Pacientes com mielomeningocelo têm, muitas vezes, RVU devido à presença de bexiga neurogénica congénita, tal como crianças saudáveis com bexigas não-neurogénicas. Obstipação, contracções vesicais desinibidas, diminuição da compliance vesical, esvaziamento incompleto da bexiga durante a micção, descompensação do detrussor e micção descoordenada são factores que foram associados a problemas funcionais que podem causar refluxo. [106] De destacar que a bexiga neurogénica associada à espinha bífida é um factor de risco para o refluxo.[3]

Alterações urodinâmicas também podem existir e predispor ao refluxo, mesmo na ausência de patologia neurológica. Alguns estudos sugerem que um aspecto secundário do refluxo neonatal é uma peculiaridade que existe em bebés do sexo

masculino. Num estudo realizado, a maioria dos bebés que tinham refluxo com evidências de instabilidade urodinâmica (hiperactividade) ou outros hábitos miccionais inadequados ou obstrutivos, eram do sexo masculino. Padrões de micção normal ou imaturos foram observados em todas as crianças do grupo controlo (sem refluxo), dos quais a maioria era do sexo masculino. Nas crianças, o aumento da pressão miccional está associada a refluxo, especialmente em rapazes, o que contribui para a preponderância do sexo masculino do refluxo em lactentes. Uma avaliação urodinâmica sugere que essas pressões vesicais elevadas podem ser devido ao relaxamento inadequado do esfíncter durante este estágio de desenvolvimento. As elevadas prevalências de refluxo em lactentes e a coexistência de pressões miccionais elevadas sugerem que estas alterações podem ser parte do desenvolvimento normal. Assim, mesmo que a JVU amadureça com a idade, os hábitos miccionais infantis predis põem a uma forma de refluxo secundário que resolve com normalização dos parâmetros urodinâmicos à medida que as crianças envelhecem.

Em crianças mais velhas, anormalidades adquiridas, vulgarmente conhecidas como disfunções miccionais ou de eliminação disfuncional, têm sido associados ao refluxo. A causa precisa de disfunção miccional é variável, mas parece desenvolver-se a partir de tentativas repetidas e persistentes de suprimir contracções vesicais através de uma contracção voluntária do esfíncter externo. Se este comportamento se torna prolongado, leva, habitualmente, ao aumento das pressões de micção. A continência é gradualmente trocada por um esvaziamento incompleto e, portanto, resulta num risco maior de ITU.[3]

7.3.5. Graus do RVU

O RVU, que pode ser uni ou bilateral, pode variar em termos de severidade. A severidade do refluxo é avaliada por uretrocistografia. O sistema adoptado pelo International Reflux Study Comitée é (fig.2) [59]:

Grau I – refluxo que afecta parte do ureter (sem qualquer tipo de dilatação);

Grau II – refluxo até à pélvis (bacinete) e cálices, sem dilatação; Fórnices normais;

Grau III – dilatação suave a moderada e/ou tortuosidade do ureter e dilatação suave a moderada da pélvis renal; com ou sem alargamento ligeiro dos fórnices;

Grau IV – dilatação moderada e/ou tortuosidade dos ureteres e dilatação moderada da pélvis e cálices renais; Obliteração completa da forma angular dos fórnices com manutenção das impressões papilares da maioria dos cálices;

Grau V – dilatação severa e tortuosidade do ureter, pelves e cálices; ausência de impressões papilares na maioria dos cálices;



Figura 2 – Graus do RVU [59]

Já foram feitas várias tentativas de avaliar os graus de refluxo recorrendo à cistografia de radionuclidos. Esta forma alternativa de classificar o refluxo trouxe resultados concordantes com o sistema clássico, na medida em que agrupa os Graus II e III e os Graus IV e V em graus de baixo e elevado risco, respectivamente. O impacto da redução do nível de detalhe de 5 graus (I a V) para 2 (alto e baixo) tem sido determinante na compreensão da patofisiologia do refluxo. [3]

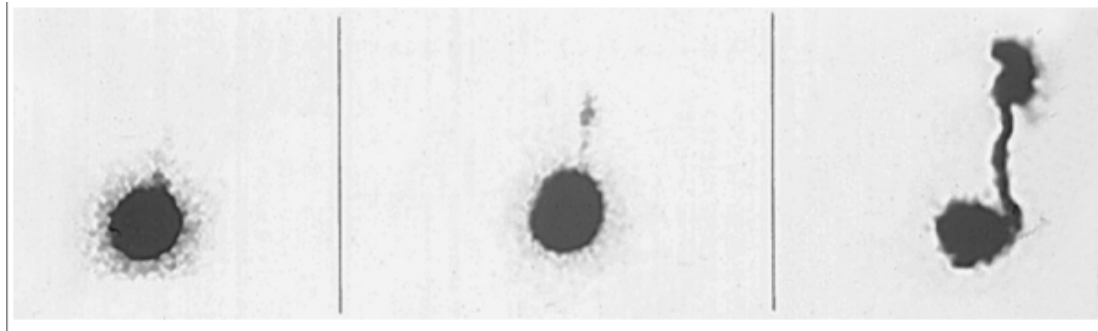


Figura 3 – Cistografia de radionuclidos que mostra refluxo no rim direito. [3]

7.3.6. Patofisiologia do RVU

O RVU resulta da falência de uma série de factores. A falência de apenas um destes factores ou a combinação de todos vão permitir o fluxo retrógrado de urina da bexiga para o ureter e, em última instância para a pélvis e túbulos renais. Estes factores são a integridade funcional do ureter, a correcta anatomia da JVU e a compliance

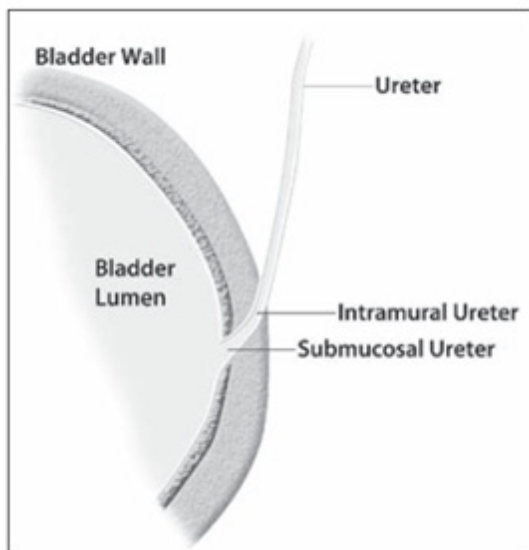


Figura 4 – Imagem que mostra a patofisiologia do RVU. Um segmento submucoso intramural mais curto do ureter aumenta a probabilidade de RVU. [3]

funcional da bexiga. [3]

O ureter é um canal dinâmico que propulsiona a urina através da sua actividade peristáltica. [3] Há evidências que sugerem que a diminuição do peristaltismo do ureter contribui para RVU. Isto explica porque é que um ureter normal não reflui, mesmo quando reimplantado numa bexiga sem a porção de submucosa. A constatação que o RVU pode cessar temporariamente após estimulação eléctrica suporta esta possibilidade. [3] Até formas suaves de RVU estão associadas a um peristaltismo diminuído do ureter. Apesar destes dados levarem a crer que a diminuição do peristaltismo é um factor etiológico no desenvolvimento do RVU, uma interpretação alternativa é que a diminuição da actividade peristáltica reflecte as mudanças da função renal e ureteral, resultantes do RVU. [3]

O segundo componente é integridade da JVU. [3]. O ureter intravesical normal tem aproximadamente 1.5 cm de comprimento e tem um trajecto oblíquo através da parede de bexiga. É composto por um segmento intramural, rodeado pelo músculo detrussor, e por um segmento submucoso que se funde com o urotélio da bexiga (fig.4). O RVU pode ocorrer quando o túnel intravesical é destruído. O ureter intramural permanece comprimido pela parede vesical durante o enchimento da bexiga, prevenindo, assim, a urina de entrar no ureter. Um comprimento e uma fixação adequadas do ureter são obrigatórias para se criar este mecanismo de compressão antirefluxo. Em estudos na qual se realizou dissecação da JVU em crianças, detectou-se um ratio de 5:1 (comprimento do túnel:diâmetro ureteral), em JVU sem refluxo, comparado com um ratio de 1,4:1 em JVU com refluxo. A relação entre o comprimento e o diâmetro do segmento intravesical do ureter parece ser um factor fulcral no desenvolvimento de RVU. Os detalhes celulares e moleculares que caracterizam as JVU normais e com refluxo ainda não são conhecidos. Contudo, é provável que, para além de

deficiências arquiteturais do comprimento do túnel, anormalidades no músculo liso vesicoureterico, da composição da matriz extracelular e da função neural também possam contribuir para o refluxo. [3] Alguns investigadores conseguiram provocar RVU em gatos, através da disrupção do trigono vesical ou através da simpatectomia, aumentando a pressão dentro do ureter intravesical por estimulação eléctrica do trigono ou administrando epinefrina, respectivamente. O desenvolvimento de RVU em bexigas com patologia obstrutiva ou bexigas neurogénicas aumenta a evidência que pressões aumentadas intravesicais podem ser um factor precipitante de RVU. [3]

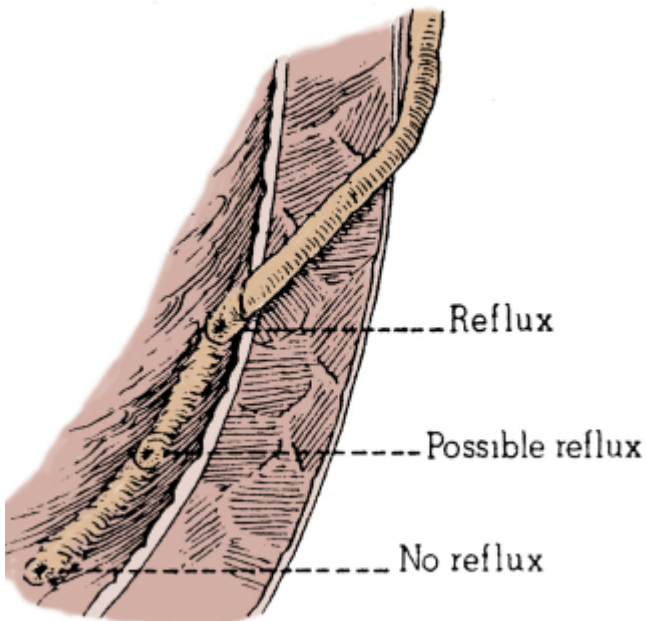


Figura 5- Diferenças anatómicas do comprimento do ureter submucoso intravesical de um sistema com refluxo, de um com possível refluxo e de um sem refluxo. [3]

Vários estudos demonstraram que há uma zona de elevada pressão no ureter distal, com a criação de um gradiente de pressão na JVU. Apesar da causa deste gradiente não ser conhecida, o peso dos fluidos dentro da bexiga a comprimir o ureter intravesical pode ser um factor influenciador. Outro factor causador de RVU é a tensão vesical ou do trigono, através de mecanismos miogénicos ou neurohumorais. Com a bexiga a encher, há um aumento do gradiente de pressão em sistemas que não refluem, contrariamente ao que se passa numa situação de

refluxo. (fig.6). Esta diminuição no gradiente de pressão pode corresponder ao momento em que ocorre o refluxo e pode estar relacionado com a lateralização do orifício do ureter e com o encurtamento do túnel intravesical do mesmo.

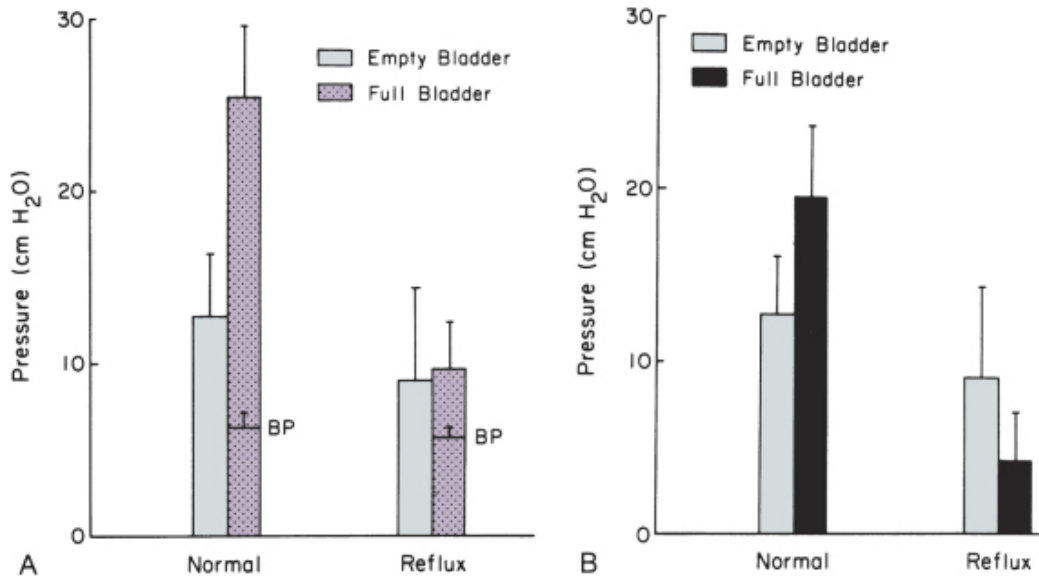


Figura 6- A: Pressões na JVU. B: Gradiente de pressão na JVU, obtida subtraindo a pressão na bexiga pela pressão na JVU. [3]

Estudos mais recentes têm mostrado uma diminuição nas pressões máximas e basais na JVU de ureteres que refluem, correlacionadas com alterações histológicas. Estas alterações incluem a deterioração e atrofia da musculatura lisa, um aumento da deposição de colagénio e menos células c-KIT-positivas ICC-like na JVU de pacientes com RVU. A contracção dos músculos longitudinais também pode funcionar como um mecanismo anti-refluxo activo.

Finalmente, a existência de coordenação de vias eferentes locais e de vias aferentes neuromusculares entre a JVU e a parede da bexiga periuretérica é sugerida por

estudos neurofisiológicos que induzem elevação ou diminuição da pressão intraluminal na JVU durante o enchimento vesical. [3]

7.3.7. Patofisiologia da Pielonefrite e cicatrizes renais

PA é habitualmente causada por infecções bacterianas ascendentes do tracto urinário e menos por invasão hematogénica. O RVU e a estase urinária são factores que predis põem à infecção. Desta forma, as bactérias são capazes de entrar no parênquima renal e levar a inflamação e edema. Independentemente dos factores de risco, uma vez inoculado o parênquima renal, há uma série de eventos patofisiológicos que ocorrem. A invasão bacteriana do parênquima renal resulta numa resposta intensa que leva a lesão renal causada pela isquémia focal e pelo efeito directo da libertação de toxinas. A resposta inflamatória origina migração de granulócitos para a região afectada, com consequente compromisso da microvasculatura renal. O edema intersticial acompanha o processo inflamatório e causa compressão dos capilares peritubulares, dos glomérulos e das arteriolas da medula, contribuindo para a isquémia focal e lesão tubular. Outro mecanismo que leva à lesão tubular é a produção de superóxidos durante a reperfusão tecidual e a libertação de lisozimas. Os radicais livres de oxigénio criam superóxidos e as enzimas tóxicas libertadas pelos granulócitos são agentes destrutivos, quer para as bactérias quer para o epitélio tubular. As células tubulares destruídas facilitam a passagem de células inflamatórias para o interstício, o que perpetua o dano renal. Como resultado surgem lesões permanentes do parênquima renal ou cicatrizes, caracterizadas por um padrão de atrofia tubular e fibrose intersticial. [95] Concluindo, a microvasculatura do parênquima renal é comprimida, podendo haver isquémia, microabcessos e necrose. Se o parênquima renal é incapaz de recuperar destas alterações, pode haver uma cicatriz renal permanente com perda de volume parenquimatoso e de função renal. [60]

A PA é uma causa maior de morbidade em crianças com ITU, particularmente durante a infância, devido à sua associação com lesões irreversíveis do parênquima renal, com risco aumentado de hipertensão, toxemia na gravidez e falência renal. [B] A cintigrafia cortical renal com 99m Tc (DMSA) é a técnica de escolha para detectar uma PA e cicatrizes renais, devido à sua alta sensibilidade. Ambas as entidades surgem-nos como defeitos da captação e a interpretação das mesmas vai depender da evolução temporal. [60]

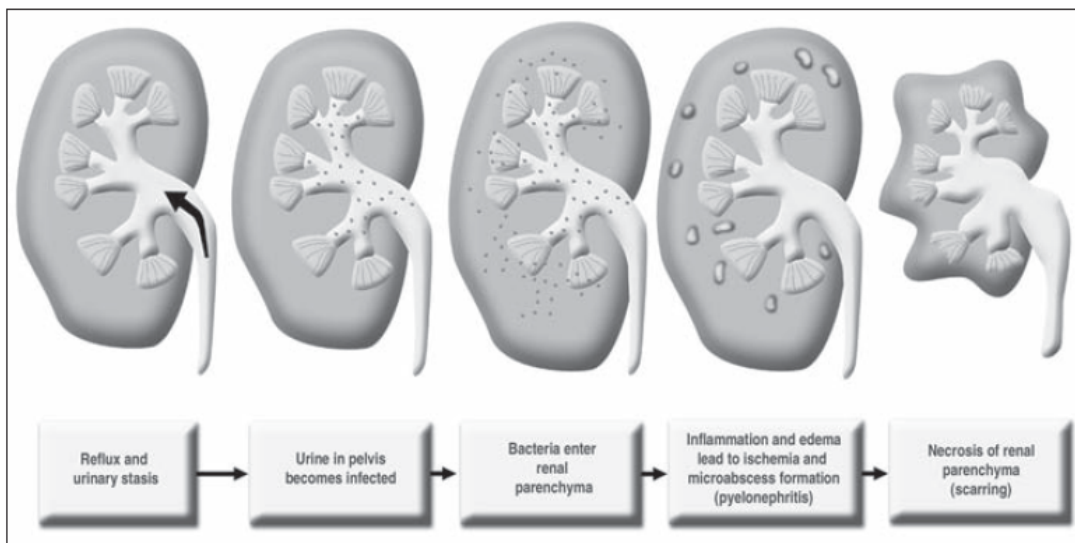


Figura 7 – Patofisiologia da pielonefrite e cicatrizes renais. [60]

As cicatrizes renais, a seqüela mais severa a longo prazo das ITU na infância, resultam de uma interacção entre factores externos e factores do hospedeiro. Este conceito alerta-nos sobre a importância da realização da uretrocistografia miccional em todas as crianças com uma ITU febril, com a convicção que a identificação precoce de RVU permitirá uma correcta avaliação, gestão e follow-up. Contudo, com a existência da ecografia pré-natal, ficou claro que muitas das cicatrizes atribuídas ao RVU ocorrem *in utero*, particularmente em rapazes, e representam uma anormalidade do desenvolvimento e não alterações adquiridas de pielonefrite. A observação clínica, assim como estudos experimentais, demonstraram que a infecção desempenha um papel

importante no desenvolvimento de cicatrizes renais irreversíveis, em indivíduos susceptíveis. [60] Para haver dano renal, a ITU tem que envolver os rins.[78] Estimou-se que em crianças com grau III, IV e V de RVU e uma infecção febril, a pielonefrite está presente em mais de 90 %. Para além disso, as cicatrizes renais ocorrem em 50% das crianças diagnosticadas com PA. Destas, 17-30% podem tornar-se hipertensas, sendo que a nefropatia de refluxo é uma das causas mais comuns de hipertensão nas crianças.

Numerosos estudos documentaram a relação entre ITU, RVU e cicatrizes renais, tendo o refluxo, sido considerado um factor de risco major para a pielonefrite e cicatrizes renais. As lesões renais devido a refluxo são mais frequentes em crianças com ITU de repetição. Assim, o RVU aumenta o risco de ITU superior e, conseqüentemente, o risco de lesão renal alta. Estudos retrospectivos dos anos 60 e 70 documentaram a presença de RVU na maior parte das crianças com lesão renal. Nestes estudos, as crianças com RVU primário mostraram que a incidência de cicatrizes renais estava fortemente associada com graus de refluxo altos, com cicatrizes observadas em metade dos pacientes com grau V de refluxo. Outros estimaram que pacientes com elevados graus de refluxo tinham uma probabilidade 4 a 6 vezes maior de ter lesões renais do que os que tinham baixos graus de refluxo, e uma probabilidade 8 a 10 vezes maior, comparado com doentes sem RVU. [56] Para além disso, quanto mais jovem é o paciente com alto grau de refluxo, maior a probabilidade de ter lesões renais, sendo que uma justificação possível é que com o passar do tempo o RVU tende a resolver espontaneamente.[56, 90] O comitée de RVU pediátrico da associação Americana de Urologia realizou uma meta-análise com 17972 pacientes, no sentido de actualizar as guidelines. Este comitée confirmou que elevados graus de refluxo, tal como o aumento da frequência das ITU e a disfunção vesical e intestinal são factores de risco para lesão

renal.[56] Ainda assim, o RVU não foi encontrado num terço dos pacientes com ITU febris e, por isso, não é um factor mandatório para o desenvolvimento de PA e lesão renal.[56] Gordon et al realizou um estudo, em 2003, em crianças hospitalizadas com ITU, na qual avaliou o papel do RVU primário. Neste, a detecção de RVU por cistografia miccional não era predictiva de lesão renal na DMSA. Isto sugere que o refluxo de urina infectada nem sempre causa dano no parênquima renal. Talvez alguns rins estejam protegidos devido a diferenças anatómicas na estrutura das suas papilas, isto é, a presença de papilas renais simples ou complexas pode ser um factor justificativo. Outra alternativa é que alguns rins possam estar protegidos devido a uma antibioterapia imediata. O baixo conhecimento de factores genéticos e ambientais que modificam o grau de inflamação renal também pode ter influência. Contudo, este estudo, não permitiu testar estas hipóteses.[38] Noutro estudo de 2008, Smith comparou os resultados entre as cistografias e o DMSA em crianças com ITU febris. Surpreendentemente, a maioria das crianças com DMSA positivo (60-68%) não tinham RVU na altura da investigação. Contudo, se o RVU estivesse presente, a maioria dos pacientes (80-90%) tinha uma DMSA positiva. Além disso, neste estudo, graus moderados a elevados de refluxo tinham 2 vezes mais de probabilidade de ter um DMSA anormal, quando comparado com graus ligeiros de refluxo. As cicatrizes associadas à pielonefrite, com envolvimento do parênquima renal parecem ser igualmente prováveis, quer haja refluxo, quer não haja. Contudo, a elevada probabilidade de haver PA e consequentes cicatrizes renais com elevados graus de refluxo não pode ser ignorada. [90] A etiologia actual das lesões renais permanentes continua controversa. De acordo com muitos autores, crianças com PA têm risco de lesões renais. Este risco está, aparentemente, aumentado pela presença de refluxo massivo e na presença de PA recorrentes. Outros factores como as características

bacterianas e o próprio funcionamento vesical são importantes no desenvolvimento das lesões renais irreversíveis. [78]

7.4. Gravidez

As ITU são as complicações médicas mais comuns na gravidez. A prevalência de bacteriúria assintomática na gravidez é de 4 a 7 % e este é o factor mais significativo no desenvolvimento de PA durante a gravidez. [39] A cistite aguda ocorre em 1.3 % e a PA em 1 a 4% das mulheres grávidas e em 20 a 40 % das mulheres com bacteriúria não-tratada. Das mulheres que desenvolvem pielonefrite durante a gravidez, 60 a 75% adquirem esta infecção no último trimestre, que é quando a hidronefrose e a estase são mais acentuadas. Entre 10 e 20 % das mulheres grávidas, a pielonefrite desenvolve-se, habitualmente, antes ou depois do parto. É ainda de referir que, um terço das mulheres tem história prévia de pielonefrite. O tratamento da bacteriúria e a sua detecção precoce diminuem a incidência de PA durante a gravidez de 15.5 % a 65% para 0 a 5.3% [3] O risco de desenvolver uma bacteriúria assintomática aumenta com a paridade, como baixo nível socioeconómico, com a idade elevada da mulher, actividade sexual, anemia das células falciformes, diabetes e ITU prévias. [39]

Os agentes etiológicos das ITU na gravidez são os mesmos que estão na origem das ITU agudas não-complicadas em mulheres não grávidas. *E.Coli* causa 80-90 % das ITU na gravidez e *P.mirabilis*, *K.pneumoniae*, *S.saprophyticus* e *Enterococos* são responsáveis pelos restantes casos de infecções não-complicadas. Na gravidez, os *Streptococos β-hemolíticos* do grupo B são potenciais agentes patogénicos.[39]

As revisões sobre bacteriúria e pielonefrite durante a gravidez, sugerem que pacientes com uma fonte renal de bacteriúria são mais propensos a ter bacteriúrias pós-parto persistentes, do que aqueles com uma simples cistite. Para além disso, as mulheres

com uma bacteriúria persistente podem ter um risco maior de comprometimento da clearance bacteriana, dificuldades na concentração da urina e incidência aumentada de alterações radiográficas compatíveis com pielonefrite crónica. É pouco provável, contudo, que a bacteriúria não-complicada em mulheres grávidas produza alterações na aparência ou função renais diferentes daquelas que são encontradas em mulheres com bacteriúrias e que não estão grávidas. Contudo, a gravidez pode fornecer a oportunidade para que uma bacteriúria seja descoberta, mas esta apenas reflete uma susceptibilidade aumentada de desenvolver uma ITU. O facto de uma bacteriúria poder levar a uma PA durante a gravidez, com mais probabilidade, altera os parâmetros de morbilidade da bacteriúria nas grávidas. O tratamento da bacteriúria assintomática, detectada precocemente na gravidez, tem demonstrado diminuições na prevalência de PA consequentes de 28% para menos de 3%. [3]

A PA é uma ameaça séria quer para a mãe, quer para o feto. Esta infecção durante a gravidez, pode levar a disfunção multiorgânica com efeitos hemodinâmicos (choque), hematológicos (anemia, trombocitopenia), renais (diminuição da clearance de creatinina) e pulmonares (Síndrome da dificuldade respiratória do adulto). Aproximadamente 1% das mulheres grávidas com PA têm insuficiência respiratória por extravasamento dos capilares alveolares. A maioria dos casos cursa com taquicardia, aumento da frequência respiratória e dispneia. A radiografia do tórax e gasimetria são dois exames fundamentais a realizar. Apesar da maioria dos pacientes responder bem ao aumento dos níveis de oxigénio, pode ser necessário recorrer a entubação e suporte ventilatório. A PA no 2 e 3º trimestre da gravidez está associada a parto pré-termo em 20 a 50 % dos casos. Desta forma, a PA na mãe pode levar a sérias complicações neonatais. Os mecanismos envolvidos no trabalho de parto incluem a bacteriémia materna bem como a presença de endotoxinas, que levam ao aumento dos níveis de

mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, que aumentam a actividade miometrial.

[39]

7.4.1. Patogénese

As mudanças anatómicas e fisiológicas induzidas pela gravidez alteram significativamente a história natural da bacteriúria. Estas mudanças tornam a mulher grávida mais susceptível à pielonefrite e podem, muitas vezes, requerer uma terapêutica diferente. [3]

Mudanças anatómicas e fisiológicas durante a gravidez

1- Aumento do tamanho do rim

O comprimento do rim aumenta, aproximadamente, 1 cm, numa gravidez normal. Pensa-se que não represente uma hipertrofia, mas que seja o resultado de um aumento da vascularização e do volume intersticial. As estruturas que sofrem mais dilatação são os cálices, a pélvis renal e os ureteres dando a impressão errónea de que se trata de patologia obstrutiva e as alterações podem manter-se até 12 semanas após o parto [23, 57]. Não se detectaram alterações histológicas na biópsia renal de mulheres grávidas.

[23]

2- Atonia do músculo liso do sistema colector e bexiga

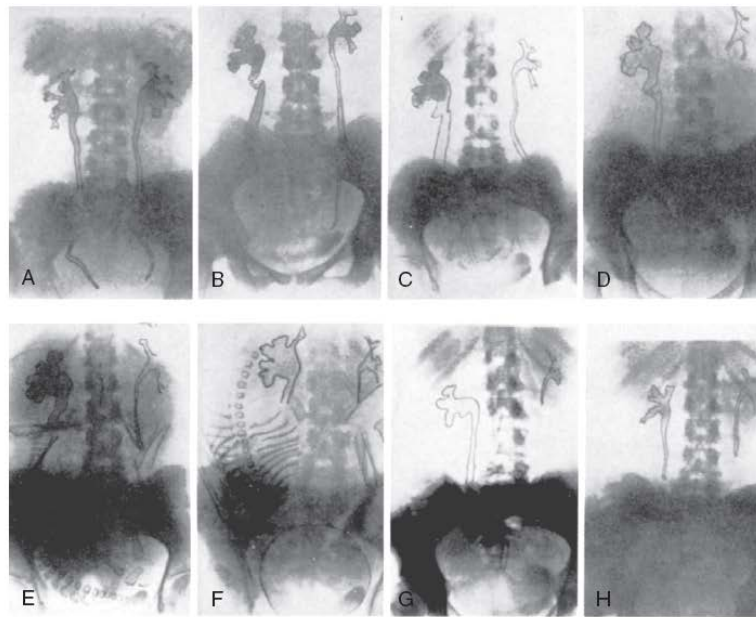


Figura 8- Progressivo hidroureter e hidronefrose observado em IVG's durante a gravidez [23]

O sistema colector durante a gravidez, especialmente os ureteres, sofrem uma diminuição do peristaltismo (devido à prostaglandina E2) e, a maioria das mulheres, têm uma dilatação significativa ureteral no 3º trimestre. (fig. 8) A presença deste hidroureter tem sido atribuída quer aos efeitos musculo-relaxantes da progesterona, que aumenta durante a gravidez, quer à obstrução mecânica dos ureteres, pelo aumento do útero na cavidade pélvica.[57]. O seu desenvolvimento inicia-se às 6 semanas de gestação e tem um pico máximo entre as 22 e as 24 semanas. Cerca de 90% das mulheres desenvolvem hidroureteres, que se mantêm até ao parto – daí a designação hidroureter da gravidez [50] O relaxamento do músculo liso induzido pelos elevados níveis de progesterona causa, também, um aumento da capacidade de armazenamento da bexiga.[3] As alterações hormonais são, então, responsáveis pela diminuição do peristaltismo uretérico, do tónus esfíncteriano vesicoureterico e pela promoção da adesão das bactérias ao urotélio.[50, 103] Estas alterações levam a uma estase urinária e

RVU. Para além disso, há um aumento fisiológico do volume plasmático durante a gravidez. [50]

3- Alterações vesicais

O aumento do útero dispõe a bexiga superior e anteriormente. Esta torna-se hiperémica e pode aparecer congestionada à endoscopia. A estimulação estrogénica causa, provavelmente, hipertrofia vesical tal como alterações escamosas da uretra[3]

4- Função renal aumentada

O aumento transitório da TFG e do fluxo plasmático renal durante a gravidez são secundários, muito provavelmente, ao aumento do débito cardíaco.[3] A TFG aumenta imediatamente após a concepção e no 2º trimestre duplica. No terceiro trimestre há uma ligeira descida da TFG, de cerca de 20%, sendo que os valores atingem o normal, até 3 meses após o parto. A excreção de proteínas também aumenta. [57] O significado destas alterações fisiológicas é aparente quando os valores de creatinina e ureia plasmática são pesquisados. (Tabela 3) Valores considerados normais em mulheres não grávidas são considerados insuficientes durante a gravidez.[3] Os valores da creatinina diminuem (0.5 mg/dL) e qualquer valor acima de 0.8 mg/dL deve ser considerado anormal, e implica uma avaliação da função renal. Há, também, uma queda nos valores de ureia (9 mg/dL) e, da mesma forma, valores superiores a 13 mg/dL devem ser investigados.[57] A proteinúria, na gravidez, pode ser normal com valores superiores a 300 mg nas 24 horas. Estas alterações fisiológicas, que podem decorrer a partir do 1º trimestre, levam à estase urinária e a uma ureterohidronefrose ligeira e contribuem para o desenvolvimento de pielonefrite.[3]

	Mulheres não grávidas (mg/dL)	Mulheres grávidas (mg/dL)
Creatinina sérica	0.7	0.5
Ureia	13.0	9.0

Tabela 3 – Média de valores plasmáticos de creatinina e ureia em mulheres grávidas e não-grávidas [3]

5- Factores químicos

Alcalinização da urina e glicosúria fisiológica (que ocorre até cerca de 70 % das mulheres grávidas), que pode estimular o crescimento bacteriano na urina[50, 103].

8. Discussão e Conclusão

Os factores de risco para a PA nas diferentes populações estão pouco avaliados. A maioria destes factores são, contudo, notavelmente similares aos factores de risco de indivíduos com cistite aguda e bacteriúria assintomática.

Em vários estudos que tiveram em conta múltiplas variáveis, foram estabelecidos os diferentes factores de risco associados às ITU. A actividade sexual nos 30 dias prévios foi considerada um forte e consistente factor de risco. Esta associação foi estabelecida para a cistite esporádica e recorrente, bem como para a pielonefrite. Um novo parceiro sexual nos 12 meses prévios e o uso de espermicidas, independentemente da prática sexual, também surgiram associados a um risco aumentado de desenvolver pielonefrite e foram estabelecidos como factores de risco para a cistite e pielonefrite. A acção mecânica do acto sexual facilita a entrada de bactérias na bexiga e, quer a relação sexual, quer o uso de espermicida, alteram a flora normal facilitando a colonização bacteriana. Alguns agentes uropatogénicos podem, em certos casos, ser adquiridos por transmissão sexual. Estes mecanismos iniciam eventos que levam à cistite, pielonefrite ou ambos.

O sexo anal foi poucas vezes relatado, mas tem uma associação marginal com a PA e a cistite. Este comportamento, se parte integrante da actividade sexual, pode conferir risco pela transferência de agentes da flora fecal para a vagina. Este factor, bem como outros factores mais prevalentes, como a frequência das relações sexuais, novo parceiro sexual e o uso de espermicidas são potencialmente modificáveis e podem contribuir para a prevenção da pielonefrite.[92]

A história de ITU foi, também, considerada como factor de risco de cistite e pielonefrite, quer em mulheres jovens, quer em pós-menopáusicas. Uma infecção prévia

pode predispor a consequentes infecções através de mecanismos comportamentais, microbiológicos e genéticos. Mulheres com mães com história de ITU possuem risco aumentado de desenvolver cistite ou pielonefrite, sugerindo um papel importante da genética ou da exposição ambiental de longo prazo. Quer a história pessoal, quer a familiar de ITU estão fortemente associadas à pielonefrite.[92] Em alguns casos-controlo, demonstrou-se uma relação entre a história de ITU e a presença de uma ITU actual. Esta associação foi justificada como uma predisposição biológica em certas mulheres devido ao seu tipo sanguíneo – ABO (com status não-secretor), devido a uma hiporresponsividade a antígenos *E.Coli* ou outros factores. Em alternativa, anormalidades persistentes na microflora vaginal, resultantes quer da infecção prévia, quer do tratamento efectuado podem explicar esta associação. [44]

A Diabetes é dos factores de risco com mais impacto. Vários estudos relatam a DM como factor de risco para a cistite e pielonefrite sobretudo em mulheres pós-menopáusicas insulino tratadas. Contudo, os mecanismos pela qual a DM leva ao desenvolvimento de ITU não estão, ainda, bem esclarecidos. Estudos adicionais são necessários e podem levar a estratégias preventivas, que são essenciais.

A incontinência urinária nos 30 dias prévios foi relatada numa elevada percentagem de indivíduos e está consistentemente e estatisticamente associada a um risco aumentado de desenvolver pielonefrite. Este risco é independente da história de ITU e DM e está presente nos vários grupos etários. A incontinência urinária foi, também, relatada com factor de risco para a cistite em mulheres peri e pós menopáusicas. Mais estudos sobre incontinência (duração, tipo, proximidade temporal da ITU, frequência e quantidade) ajudariam a determinar se esta é um marcador de um determinado factor de risco, se é um sintoma de ITU precoces ou se actua aumentando o risco de desenvolver uma PA. [4]

A presença de um corpo estranho, por exemplo um cálculo ou um catéter é um factor de risco para as ITU. A bacteriúria associada aos catéteres permanece a causa mais comum de bacteriémia por Gram-negativos em pacientes hospitalizados. Estudos recentes demonstraram que as bactérias aderem à superfície urinária dos cateteres e iniciam o desenvolvimento de biofilmes compostos por bactérias, proteína de Tamm-Horsfall e outros componentes. A importância da criação deste biofilme passa pela protecção que o mesmo confere à antibioterapia. A prevenção é a melhor forma de reduzir a mortalidade, morbilidade e custos das infecções associadas aos catéteres. As estratégias incluem uma inserção estéril e cuidadosa do cateter, uma remoção rápida e o uso de um sistema fechado. Outras abordagens que foram consideradas efectivas em alguns estudos incluem o uso de dispositivos integrais fechados (peça única composta por catéter e saco colector), uso de desinfectantes no saco colector e a aplicação de cremes antimicrobianos na zona periuretral. Apesar dos agentes antimicrobianos sistémicos prevenirem ou atrasarem o desenvolvimento de bacteriúria, não são rotineiramente utilizados devido ao custo e à possibilidade de desenvolver resistências. Contudo, antibioterapia profilática pode ser útil, sobretudo em pacientes de alto risco que vão ser sujeitos a uma cateterização de curta duração.[99]

Outros factores de risco com impacto na PA são as anormalidades anatómicas e funcionais do aparelho genitourinário, condições que tornam difícil o acesso ATB, que aumentam a probabilidade de exposição do rim a bactérias, que muitas vezes se encontram em locais de difícil acesso. A detecção precoce destas situações revela-se de extrema importância, visto que o tratamento ou correcção das mesmas pode evitar ITU. A imunossupressão altera a flora do indivíduo, favorecendo a multiplicação de agentes uropatogénicos, sendo, por isso, um factor de risco evidente e comprovado da PA.

A gravidez é uma condição que, devido às alterações anatómicas e fisiológicas decorrentes da mesma, predispõem a ITU. Tendo em conta que as ITU são as infecções mais frequentes durante a gravidez, que podem causar danos graves quer para o feto, quer para a mãe, impõe-se um rastreio precoce de situações de bacteriúria assintomática, no sentido de tratar estas afecções o quanto antes e prevenir danos irreversíveis para a mãe e para o feto.

Pensa-se que os factores de risco variem com a idade. Há, contudo, certos factores que são comuns em qualquer idade, nas mulheres. Destaca-se a presença de mãe com história de ITU e/ou ITU prévias. Já nas mulheres jovens e adultas jovens, a actividade sexual é o factor de risco com mais impacto. Com o avançar da idade, a actividade sexual diminui e as anormalidades fisiológicas e anatómicas do aparelho genitourinário associadas à idade e à menopausa tornam-se os factores de risco predominantes. [107] Nos homens, também há variações. Durante a infância a elevada prevalência de ITU deve-se à maior probabilidade de ocorrência de anormalidades congénitas e de RVU. Após os 50 anos, a patologia prostática é a grande motivadora da maioria das ITU que acometem os homens.

Concluindo, as evidências que mostram a capacidade de uropatógenos causarem ITU, na ausência de doença actual ou de danos renais potenciais subjacentes são poucas. Em contrapartida, há uma evidência inequívoca que demonstra consequências catastróficas nas infecções em que há lesão renal papilar, patologia obstrutiva ou outros factores subjacentes.[33]

9. Agradecimentos

Este espaço é dedicado àqueles que deram a sua contribuição para que este trabalho final de 6º ano fosse realizado. A todos, o meu agradecimento sincero!

Ao Prof. Doutor Arnaldo Figueiredo e Dr Pedro Simões pela sua orientação.

À minha família pelo apoio e incentivo constantes.

10. Bibliografia

1. A. M (1999) Urinary tract infection - Atlas of diseases of the kidney.
2. Alam AM, Sugimura K, Okizuka H, et al. (2000) Comparison of MR imaging and urodynamic findings in benign prostatic hyperplasia. *Radiat Med* 18: 123-8.
3. Alan J. Wein M, PhD(hon), Louis R. Kavoussi, MD, Andrew C. Novick, MD, Alan W. Partin, MD, PhD and Craig A. Peters, MD, FACS, FAAP (2012) Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review. 10, 42, 59, 122: 261,269, 1100, 1771, 1773, 3267, 3268, 3271, 3272.
4. Anderson GG, Dodson KW, Hooton TM, et al. (2004) Intracellular bacterial communities of uropathogenic Escherichia coli in urinary tract pathogenesis. *Trends Microbiol* 12: 424-30.
5. Anderson GG, Martin SM and Hultgren SJ (2004) Host subversion by formation of intracellular bacterial communities in the urinary tract. *Microbes Infect* 6: 1094-101.
6. BA L (1989) Urinary tract infections in men: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. .
7. Bai SW, Park SH, Chung DJ, et al. (2005) The significance of bladder trabeculation in the female lower urinary system: an objective evaluation by urodynamic studies. *Yonsei Med J* 46: 673-8.
8. Barnes RC, Daifuku R, Roddy RE, et al. (1986) Urinary-tract infection in sexually active homosexual men. *Lancet* 1: 171-3.

9.Batata MA, Whitmore WF, Hilaris BS, et al. (1975) Primary carcinoma of the ureter: a prognostic study. *Cancer* 35: 1626-32.

10.Beach EW (1952) Urologic complications of cancer of the uterine cervix. *J Urol* 68: 178-89.

11.Beeson PB (1955) Factors in the pathogenesis of pyelonephritis. *Yale J Biol Med* 28: 81-104.

12.Bergeron MG (1995) Treatment of pyelonephritis in adults. *Med Clin North Am* 79: 619-49.

13.Bissada NK and Redman JF (1974) Ureteral complications in diverticulitis of the colon. *J Urol* 112: 454-6.

14.Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, et al. (2002) Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care* 25: 1778-83.

15.Brenner BM (2008) The Kidney,34, 35: 1205, 1217, 1239, 1240, 1241.

16.Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, et al. (2001) Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol* 98: 1045-52.

17.Carlos Roberto Estrada Jr M, Marc Cendron, MD, Daniel B Rukstalis, MD, Francisco Talavera, PharmD, PhD, Edward David Kim, MD, FACS (2011) Vesicoureteral Reflux. .

18.Christensen WI (1974) Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine (Baltimore)* 53: 377-90.

19.Cohen WM, Freed SZ and Hasson J (1974) Metastatic cancer to the ureter: a review of the literature and case presentations. *J Urol* 112: 188-9.

20.Cook GT (1969) Appendiceal abscess causing urinary obstruction. *J Urol* 101: 212-5.

21.Craig WD, Wagner BJ and Travis MD (2008) Pyelonephritis: radiologic-pathologic review. *Radiographics* 28: 255-77; quiz 327-8.

22.Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, et al. (2007) Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 45: 273-80.

23.Davison JM (1983) The kidney in pregnancy: a review. *J R Soc Med* 76: 485-501.

24.de Groat WC and Yoshimura N (2001) Pharmacology of the lower urinary tract. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41: 691-721.

25.Dowling RA, Corriere JN, Jr. and Sandler CM (1986) Iatrogenic ureteral injury. *J Urol* 135: 912-5.

26.DS S (1974) City-wide screening for urinary abnormalities in school boys. .

27.Emil A. Tanagho M, Jack W. McAninch, MD, FACS (2008) Smith's General Urology, 17th Edition, 11: 166-173.

28.Flood NFDaHD (2011) The Pathogenesis of Urinary Tract Infections. .

29.Foxman B (1990) Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 80: 331-3.

30. Foxman B GB, Koopman J, et al (2000) Risk factors for second urinary tract infections among college women. .

31. Foxman B, Klemstine KL and Brown PD (2003) Acute pyelonephritis in US hospitals in 1997: hospitalization and in-hospital mortality. *Ann Epidemiol* 13: 144-50.

32. Foxman B ZL, Tallman P, et al (1997) Transmission of uropathogens between sex partners. .

33. Freedman LR (1975) Natural history of urinary infection in adults. *Kidney Int Suppl* 4: S96-100.

34. Frendeus B, Godaly G, Hang L, et al. (2001) Interleukin-8 receptor deficiency confers susceptibility to acute pyelonephritis. *J Infect Dis* 183 Suppl 1: S56-60.

35. Geerlings SE, Meiland R, van Lith EC, et al. (2002) Adherence of type 1-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial cells: more in diabetic women than in control subjects. *Diabetes Care* 25: 1405-9.

36. Goldman SM, Fishman EK, Rosenshein NB, et al. (1984) Excretory urography and computed tomography in the initial evaluation of patients with cervical cancer: are both examinations necessary? *AJR Am J Roentgenol* 143: 991-6.

37. Gomes CM, Rovner ES, Banner MP, et al. (2001) Simultaneous upper and lower urinary tract obstruction associated with severe genital prolapse: diagnosis and evaluation with magnetic resonance imaging. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 12: 144-6.

38.Gordon I BM, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. (2003) Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. .

39.Gretchen M. Lentz M (2009) Urinary Tract Infections in Obstetrics and Gynecology. .

40.Gupta K, Stapleton AE, Hooton TM, et al. (1998) Inverse association of H₂O₂-producing lactobacilli and vaginal Escherichia coli colonization in women with recurrent urinary tract infections. *J Infect Dis* 178: 446-50.

41.Hadas-Halpern I, Farkas A, Patlas M, et al. (1999) Sonographic diagnosis of ureteral tumors. *J Ultrasound Med* 18: 639-45.

42.Hooton TM SD, Stapleton AE, et all (2000) A perspective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active women. .

43.Hooton TM (2000) Pathogenesis of urinary tract infections: an update. *J Antimicrob Chemother* 46 Suppl A: 1-7.

44.Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al. (1996) A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 335: 468-74.

45.Hooton TM and Stamm WE (1997) Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 11: 551-81.

46.Hooton TM, Winter C, Tiu F, et al. (1996) Association of acute cystitis with the stage of the menstrual cycle in young women. *Clin Infect Dis* 23: 635-6.

47.Ikaheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, et al. (1996) Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis* 22: 91-9.

48.Jang HC, Lee KH and Park JS (2011) Primary Vesico-Ureteral Reflux: Comparison of Factors between Infants and Children. *Korean J Urol* 52: 206-9.

49.JC P (1974) Spectrum of radiologic abnormalities due to tubo-ovarian abscess. .

50.John E. Delzell MLL (2000) Urinary tract infections during pregnancy. .

51.Johnson DE, Russell RG, Lockatell CV, et al. (1993) Urethral obstruction of 6 hours or less causes bacteriuria, bacteremia, and pyelonephritis in mice challenged with "nonuropathogenic" *Escherichia coli*. *Infect Immun* 61: 3422-8.

52.Johnson JR (2003) Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 17: 261-78, viii.

53.Johnson JR, Manges AR, O'Bryan TT, et al. (2002) A disseminated multidrug-resistant clonal group of uropathogenic *Escherichia coli* in pyelonephritis. *Lancet* 359: 2249-51.

54.Jones CH, Pinkner JS, Roth R, et al. (1995) FimH adhesin of type 1 pili is assembled into a fibrillar tip structure in the Enterobacteriaceae. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 2081-5.

55.Justice SS, Hung C, Theriot JA, et al. (2004) Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 1333-8.

56. Koyle MA, Elder JS, Skoog SJ, et al. (2011) Febrile urinary tract infection, vesicoureteral reflux, and renal scarring: current controversies in approach to evaluation. *Pediatr Surg Int* 27: 337-46.

57. Krane NK and Hamrahian M (2007) Pregnancy: kidney diseases and hypertension. *Am J Kidney Dis* 49: 336-45.

58. Larry A. Greenbaum M, PhD, Hrair-George O. Mesrobian, MD, MSc BA, Lipsky (2006) Vesicoureteral Reflux. .

59. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, et al. (1985) International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 15: 105-9.

60. Lim R (2009) Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: evolving practices and current controversies in pediatric imaging. *AJR Am J Roentgenol* 192: 1197-208.

61. Lynda A. Frassetto M, John Lam, MD, Robert Mactier, MD, (2011) Acute pyelonephritis. .

62. M. Grabe (Chairman) TEB-J, H. Botto, M. Çek, K.G. Naber, P. Tenke, F. Wagenlehner (2010) Guidelines on Urological Infections. .

63. Madsen FA and Bruskewitz RC (1995) Cystoscopy in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 13: 14-6.

64. Manges AR, Johnson JR, Foxman B, et al. (2001) Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal group. *N Engl J Med* 345: 1007-13.

65.Marks LS and Gallo DA (1972) Ureteral obstruction in the patient with prostatic carcinoma. *Br J Urol* 44: 411-6.

66.Moreno E PI, Prats G, et al (2005) Comparative study of Escherichia coli virulence determinants in strains causing urinary tract bacteremia versus strains causing pyelonephritis and other sources of bacteremia. .

67.Mouriquand PD, Whitten M and Pracros JP (2001) Pathophysiology, diagnosis and management of prenatal upper tract dilatation. *Prenat Diagn* 21: 942-51.

68.Mulvey MA (2002) Adhesion and entry of uropathogenic Escherichia coli. *Cell Microbiol* 4: 257-71.

69.Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, et al. (1998) Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic Escherichia coli. *Science* 282: 1494-7.

70.Mysorekar IU, Mulvey MA, Hultgren SJ, et al. (2002) Molecular regulation of urothelial renewal and host defenses during infection with uropathogenic Escherichia coli. *J Biol Chem* 277: 7412-9.

71.Nasu K, Narahara H, Hayata T, et al. (1995) Ureteral obstruction caused by endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 40: 215-6.

72.Neal PM (2004) Schistosomiasis--an unusual cause of ureteral obstruction: a case history and perspective. *Clin Med Res* 2: 216-27.

73.Neumann I, Rojas MF and Moore P (2008) Pyelonephritis (acute) in non-pregnant women. *Clin Evid (Online)* 2008: .

74.Nicolle LE (2011) Update in adult urinary tract infection. *Curr Infect Dis Rep* 13: 552-60.

75.Novicki DE and Willscher MK (1979) Case profile: anticholinergic-induced hydronephrosis. *Urology* 13: 324-5.

76.O'Hanley P, Lark D, Falkow S, et al. (1985) Molecular basis of Escherichia coli colonization of the upper urinary tract in BALB/c mice. Gal-Gal pili immunization prevents Escherichia coli pyelonephritis in the BALB/c mouse model of human pyelonephritis. *J Clin Invest* 75: 347-60.

77.Pabich WL, Fihn SD, Stamm WE, et al. (2003) Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. *J Infect Dis* 188: 1054-8.

78.Pilar Orellana PB, Venkatesh Rangarajan, Jin Hua Zhao (2003) Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. .

79.Poljakovic M and Persson K (2003) Urinary tract infection in iNOS-deficient mice with focus on bacterial sensitivity to nitric oxide. *Am J Physiol Renal Physiol* 284: F22-31.

80.Ramakrishnan K and Scheid DC (2005) Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician* 71: 933-42.

81.Ramchandani M, Manges AR, DebRoy C, et al. (2005) Possible animal origin of human-associated, multidrug-resistant, uropathogenic Escherichia coli. *Clin Infect Dis* 40: 251-7.

82.Raz R, Gennesin Y, Wasser J, et al. (2000) Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 30: 152-6.

83.Raz R and Stamm WE (1993) A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 329: 753-6.

84.Rege VM (2008) Medical versus Surgical Management of Vesicoureteral Reflux. .

85.Robbins SC TA (1944) The cause of death in diabetes.

86.Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, et al. (1992) Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 15 Suppl 1: S216-27.

87.Rubin RH and Tolkoff-Rubin NE (1994) Infection in the organ transplant patient; the Hegelian dialectic of transplantation. *Trans Med Soc Lond* 111: 81-90.

88.Scerpella EG AR (1994) An unusual cause of acute renal failure: Bilateral ureteral obstruction due to *Candida tropicalis* fungus balls. .

89.Schlager TA, Hendley JO, Bell AL, et al. (2002) Clonal diversity of *Escherichia coli* colonizing stools and urinary tracts of young girls. *Infect Immun* 70: 1225-9.

90.Schoeneman MJ, Goldfarb RC and Ongsent F (1989) Vesicoureteral reflux and renal scarring. *AJR Am J Roentgenol* 153: 1099-100.

91.Schofield PF SW, Moore T (1968) Ureteral involvement in regional ileitis (Crohn's disease). . .

92.Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. (2005) Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. *Ann Intern Med* 142: 20-7.

93.Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, et al. (2000) Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 182: 1177-82.

94.Shield DE, Lytton B, Weiss RM, et al. (1976) Urologic complications of inflammatory bowel disease. *J Urol* 115: 701-6.

95.Smith EA (2008) Pyelonephritis, renal scarring, and reflux nephropathy: a pediatric urologist's perspective. *Pediatr Radiol* 38 Suppl 1: S76-82.

96.Sobel JD (1997) Pathogenesis of urinary tract infection. Role of host defenses. *Infect Dis Clin North Am* 11: 531-49.

97.Spach DH, Stapleton AE and Stamm WE (1992) Lack of circumcision increases the risk of urinary tract infection in young men. *JAMA* 267: 679-81.

98.Stamm WE, Counts GW, Running KR, et al. (1982) Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 307: 463-8.

99.Stamm WE and Hooton TM (1993) Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 329: 1328-34.

100.Stapleton A and Stamm WE (1997) Prevention of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 11: 719-33.

101.Sun TT (1996) Epithelial growth and differentiation: an overview. *Mol Biol Rep* 23: 1-2.

102.Svanborg-Eden C, de Man P, Jodal U, et al. (1987) Host parasite interaction in urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1: 623-31.

- 103.**Transpl SJKD (2010) Urinary Tract infections in pregnancy. .
- 104.**Vaglio A, Salvarani C and Buzio C (2006) Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* 367: 241-51.
- 105.**Valera B, Gentil MA, Cabello V, et al. (2006) Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 38: 2414-5.
- 106.**Venhola M, Hannula A, Huttunen NP, et al. (2010) Occurrence of vesicoureteral reflux in children. *Acta Paediatr* 99: 1875-8.
- 107.**Vosti KL (2002) Infections of the urinary tract in women: a prospective, longitudinal study of 235 women observed for 1-19 years. *Medicine (Baltimore)* 81: 369-87.
- 108.**William H Shoff M, Judith Green-McKenzie, MD, Christopher Edwards, MD, Amy J Behrman, MD (2011) Acute Pyelonephritis. .
- 109.**Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, et al. (2008) Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 19: 847-62.
- 110.**Zhang D, Zhang G, Hayden MS, et al. (2004) A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science* 303: 1522-6.