

Prevenção de infecções no **trato urinário**

Antissépticos: uma alternativa à antibioticoprofilaxia

Dr. Marco Antonio Fortes
(CRM: 343494-RJ | RQE 2.841)
Urologista

The logo for GROSS is located at the bottom center of the page. It consists of the word "GROSS" in a bold, sans-serif font. The "O" is stylized with a blue and white circular graphic element. The letters "G", "R", "S", and "S" are red, while the "O" is white with a blue border.

GROSS



Dr. Marco Antonio Fortes (CRM: 343494-RJ | RQE 2.841)

Mestre e doutor em Urologia pela Escola Paulista de Medicina (Unifesp);
coordenador da pós-graduação em Urologia Minimamente Invasiva do
Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), do Rio de Janeiro

Prevenção de infecções no trato urinário

Introdução

As infecções do trato urinário (ITU) podem ser definidas como **colonização bacteriana da urina, o que resulta em infecção das estruturas do aparelho urinário** – do rim ao meato uretral. Infecções em estruturas adjacentes, como próstata, vesículas seminais e epidídimos, podem ser incluídas nessa definição por estarem intimamente ligadas, porém as doenças sexualmente transmissíveis constituem um grupo de patologias com características próprias, diferentes das infecções urinárias^{1,2}.

As infecções urinárias afetam homens e, majoritariamente, mulheres de todas as idades. Variam acentuadamente na sua apresentação e sequelas, constituem uma causa comum de morbidade e **podem levar a uma taxa de mortalidade significativa**. Embora em condições normais não ocorra crescimento bacteriano nas vias urinárias, quando a virulência bacteriana aumenta ou os mecanismos de defesa do hospedeiro diminuem, ocorrem inoculação, colonização e infecção bacteriana das vias urinárias².

Segundo Schaeffer *et al.* (2016), a terapia de duração mais curta e os agentes antimicrobianos **profiláticos reduziram a morbidade e o custo associados à ITU (também chamada de cistite) em mulheres**. Já os novos agentes antimicrobianos, que alcançam níveis urinários e teciduais altos, diminuíram muito a necessidade de internação¹.

As manifestações clínicas podem variar. Entre elas, estão¹:

- Colonização bacteriana assintomática da bexiga;
- Sintomas irritativos, como polaciúria e urgência associada à infecção bacteriana;
- Infecções do trato urinário superior associadas a febre, calafrios e dor no flanco;
- Bacteremia associada à morbidade grave, incluindo sepse e morte.

A **bacteriúria refere-se à presença de bactérias na urina**, que, em condições normais, não contém esses microrganismos. Ela pode ser sintomática ou assintomática. A piúria, que se refere à presença de leucócitos na urina, indica geralmente uma infecção e/ou uma resposta inflamatória do urotélio à presença de bactérias ou cálculos. A bacteriúria sem piúria, em geral, indica uma colonização bacteriana sem infecção das vias urinárias. Nesses casos, se justifica a pesquisa de outras patologias, como tuberculose, cálculos ou tumores¹.

Incidência e epidemiologia

As infecções urinárias são consideradas as infecções mais comuns. Elas podem ocorrer em ambos os sexos e têm prevalência variada, de acordo com a faixa etária e as situações individuais em relação a idade e sexo³.



Na infância, as alterações urológicas associadas, como malformações obstrutivas e refluxo vesico-ureteral, assumem características importantes. **Na idade adulta, em mulheres, o início da atividade sexual tem papel importante**, indicando relação estreita entre esses dois eventos. Outros fatores associados são o pH vaginal, a ausência de lactobacilos vaginais e as vaginites bacterianas³.

Ainda em relação ao sexo feminino, modificações anatomofuncionais **na gestação resultam em maior incidência de bacteriúria** e maior risco de pielonefrite. Das patologias clínicas associadas, a mais importante é o **diabetes**, que tem **maior incidência ligada à infecção** (20%), como também aumento da **probabilidade de complicações**³.

É mais comum entre as mulheres, no verão, quando há mais transpiração e sudorese em decorrência do calor sem que, nem sempre, isso seja compensado com maior consumo de água. Essa desidratação reflete em uma **urina mais concentrada e maior probabilidade de infecção**².

De 60% a 80% das mulheres irão apresentar uma infecção do trato urinário durante a sua vida. As fases mais comuns de infecção urinária na mulher são na infância (uso de fraldas), no início da vida sexual (cistite da lua de mel) e na idade avançada^{2,4,5}.

Aos 24 anos de idade, quase 30% das mulheres terão tido uma infecção urinária sintomática com necessidade de tratamento antimicrobiano⁶.

Já em idosos, a infecção urinária pode ser responsável por cerca de 10% das admissões hospitalares⁷.

Patógenos mais comuns^{2,8}:

- *Escherichia coli*, responsável por 90%⁸ dessas infecções;
- *Proteus mirabilis*;
- *Klebsiella spp*;
- *Enterococcus spp*;
- *Streptococcus* do grupo B;
- *Pseudomonas aeruginosa*.

Fatores de risco²:

- Atividade sexual;
- Alteração da flora vaginal;
- Estados de hipoestrogenismo;
- Diabetes *mellitus*;
- Imunodepressão;
- Incontinência urinária;
- Uso de diafragmas ou espermicidas;
- Gestação.

Nos casos de ITU de repetição, também é encontrada uma pré-disposição genética. Mulheres, cujos parentes de primeiro grau são acometidos por ITU recorrente, possuem maior chance de desenvolver o problema. Em geral, mulheres com ITU recorrente não apresentam qualquer alteração anatômica do trato urinário, não se fazendo necessária, de rotina, a realização de exames de imagem contrastados e cistoscopia².

Para que uma infecção surja na mulher, são necessárias a colonização da região ao redor da uretra por bactérias do trato intestinal e a invasão da uretra e da bexiga por essas mesmas bactérias. Portanto, ao contrário do que muita gente possa imaginar, a cistite pós-coito não surge porque o homem leva bactérias do pênis para a vagina da mulher, mas, sim, porque **o ato sexual favorece a entrada de bactérias da própria mulher na sua uretra**¹.

Diagnóstico

A ITU é diagnosticada laboratorialmente por meio do exame do sedimento urinário (EAS) e da cultura quantitativa de urina. A infecção urinária pode se manifestar de várias formas, dependendo do setor comprometido do trato urinário e da intensidade dessas manifestações^{1,2}.

Sinais e sintomas mais comuns¹:

- Disúria;
- Aumento da frequência urinária;
- Urgência miccional;
- Dor suprapúbica ou lombar;
- Náuseas;
- Vômitos;
- Febre (em casos mais graves).

As infecções urinárias recorrentes se caracterizam pela presença de dois ou mais episódios de ITU em seis meses ou três ou mais episódios ao ano após a cura da primeira infecção¹.

Prevenção e tratamento

Antibioticoprofilaxia

A antibioticoprofilaxia é geralmente empregada na prevenção das infecções urinárias não complicadas recorrentes. Consistindo na administração de antibióticos em baixas doses,

algumas abordagens encontram-se disponíveis para a profilaxia, como a profilaxia contínua e a profilaxia pós-coito¹⁰.

Não existe tempo determinado para manutenção da **profilaxia**, com alguns autores recomendando sua utilização **por um período de seis meses**, seguida de um período de observação, **podendo ser ainda ampliada** para períodos mais extensos, como dois anos ou mais (naqueles pacientes que continuam a ter infecções sintomáticas mesmo após interrupção da profilaxia antimicrobiana)¹¹.

Estudos sugerem ainda que a antibioticoprofilaxia não parece modificar a história natural da ITU de repetição e que **a maioria das mulheres volta aos seus padrões anteriores de ITU uma vez que a profilaxia é interrompida**^{11,12}.

Com relação à profilaxia pós-coito, estudos demonstram redução consistente na frequência de ITU de repetição por meio de dose única de antimicrobiano, podendo este ser um método mais eficiente e aceitável do que a profilaxia contínua nas mulheres cujos sintomas aparecem relacionados com a atividade sexual. Os antimicrobianos de escolha devem ser os mesmos da antibioticoprofilaxia contínua e indicados, sobretudo, nas pacientes em que a ocorrência de ITU se encontra relacionada ao coito¹².

Ainda com relação à antibioticoprofilaxia, devemos considerar que **estudos sugerem uma maior taxa de resistência bacteriana com uso de antibiótico profilático quando comparado aos antissépticos urinários como a metenamina**⁵.

O tratamento clássico da infecção urinária de repetição envolve antibioticoprofilaxia em diferentes esquemas⁹:

Contínuo

Pós-coito

O antibiótico de escolha deve levar em consideração o antibiograma, o custo e a tolerabilidade do paciente⁹.

Medidas gerais

É razoável considerar outras abordagens para a **prevenção da cistite como uma forma de minimizar a exposição a antibióticos**.

Embora muitas abordagens comportamentais não tenham sido adequadamente testadas em estudos, pacientes e profissionais de saúde frequentemente possuem opiniões fortes sobre sua eficácia.

O aumento da ingestão de líquidos pode reduzir o risco de recorrência de infecção urinária. Embora a quantidade ideal de líquido seja desconhecida, sugere-se uma meta diária geral de 2 a 3 litros¹³.

Outra situação que aumenta muito o risco de infecção urinária é a prática de sexo anal alternado com o vaginal. Quando há penetração anal e em seguida vaginal, há uma migração imensa de bactérias do intestino para a vagina, o que obviamente facilita o surgimento da cistite¹³.

Urinar imediatamente após cada relação sexual é frequentemente sugerido como forma de reduzir o risco de cistite. Supostamente, urinar após o coito serviria para¹:

- Lavar a uretra, empurrando para fora as bactérias lá presentes;
- Reduzir a atividade das bactérias com o pH ácido da urina.

Apesar de fazer sentido, a eficácia dessa técnica não tem comprovação científica¹. É razoável sugerir às mulheres que a micção precoce após o coito possa ser útil, mas é improvável que seja prejudicial¹. Mulheres com cistite recorrente sexualmente ativas ou que usam espermicidas (principalmente em conjunto com diafragmas) devem ser aconselhadas sobre a possível associação entre o ato sexual, o uso de espermicidas e as infecções¹⁰.

Embora não comprovado em estudos controlados, limpar-se de frente para trás para evitar a contaminação perineal com a flora fecal é rotineiramente recomendado como medida preventiva¹.

Alternativas à antibioticoprofilaxia

Terapias profiláticas alternativas (*cranberry*, probióticos, extrato de *E. coli* e antissépticos

urinários) têm sido propostas interessantes devido ao aumento da resistência bacteriana aos antibióticos e à diminuição da resposta do hospedeiro frente à infecção do trato urinário⁹.

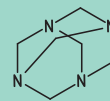
O uso de antissépticos urinários com ação bacteriostática pode ser uma alternativa útil e apropriada na prevenção da cistite recorrente, além de não provocar resistência bacteriana^{3,5,15}.

Antissépticos

Dados clínicos apontam que os antissépticos, como a metenamina, são uma alternativa apropriada à antibioticoprofilaxia para pacientes com cistite recorrente⁵.

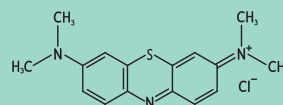
A metenamina é um antisséptico empregado na profilaxia e no tratamento de infecções não complicadas do trato urinário baixo, agudas e crônicas ou recorrentes^{5,8}.

A capacidade bacteriostática da metenamina se dá através da sua hidrólise em formaldeído no ambiente ácido da urina. O formaldeído é um agente bactericida que provoca a desnaturação de proteínas e ácidos nucleicos^{5,8,14}.



O cloreto de metiltionínio é um corante tiazídico que possui uma variedade de aplicações diagnósticas e terapêuticas. É empregado na profilaxia e no tratamento da infecção urinária não complicada^{8,15-17}.

Ao ser administrado por via oral, este corante é reduzido ao azul de leucometileno e apresenta ação antisséptica urinária. Essa ação se deve a sua interferência na transferência de elétrons, que afeta o metabolismo e o crescimento das bactérias^{8,15-17}.



O uso repetido e/ou prolongado da combinação de metenamina e cloreto de metiltionínio é considerado atrativo para a profilaxia e o tratamento da cistite, uma vez que não há desenvolvimento de resistência bacteriana⁸.

Cranberry

O *cranberry* (*Vaccinium macrocarpon*) é uma fruta vermelha, de sabor azedo, cultivada em alguns países da América do Norte. Estudos experimentais demonstraram, *in vitro*, que preparados de *cranberry* estiveram associados à diminuição significativa da adesão bacteriana tecidual de cepas de *Escherichia coli* e de outros patógenos comuns ao trato urinário inferior. Acredita-se que a liberação de proantocianidinas na urina após a ingestão do suco de *cranberry* diminui a aderência bacteriana por intermédio das fímbrias P ao urotélio. **No entanto, há carência de comprovação científica consistente, sendo que outros mecanismos parecem estar relacionados à ação celular do *cranberry*¹⁸.**

Terapia Hormonal

Uma outra alternativa, é a utilização de estrogênio tópico ou oral, uma vez que o hipoesrogenismo é também um fator de risco para ITU recorrente².

A utilização de estrogênio tópico encontra-se associada à diminuição na taxa de colonização vaginal pelas enterobactérias. A administração tópica de estrogênio previne a recorrência de ITU em mulheres na menopausa¹².

A administração intravaginal de estriol previne a recorrência de ITU em mulheres na menopausa, provavelmente devido a modificações na flora vaginal¹¹.

O uso de estrogênios por via oral não reduz a frequência de ITU recorrente^{2,3}.

Probióticos e imunoterapia

Embora alguns estudos mostrem efeito benéfico do uso dos probióticos contendo lactobacilos na infecção urinária, a documentação a respeito da estabilidade de tais produtos, bem como sua real eficácia, é limitada e inconclusiva³.

O uso de probióticos, especialmente lactobacilos, tem sido aventado para a profilaxia de infecções do trato urinário, considerando que essas bactérias predominam na microbiota urogenital da mulher adulta sadia. Assim, o emprego de substâncias contendo lactobacilos administrados por via oral e vaginal poderia restaurar a flora local, diminuindo a adesão bacteriana e, portanto, prevenindo a ocorrência de infecções urinárias recorrentes^{2,3}.

Eventuais vacinas, ainda em fase experimental, como *Lactobacillus crispatus* (CTU05) em forma de supositório vaginal, e o lisado bacteriano de *E. coli*, propõem aumentar a resposta imunológica humoral e celular. A imunoestimulação com extratos de bactérias pode ser usada para fornecer proteção de longa duração contra ITU. Estudos *in vitro* mostram que o lisado bacteriano de *E. coli* promove a indução de interleucinas, de fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e de gama interferon dos monócitos do sangue periférico. No urotélio, a administração do extrato de *E. coli* mostrou diminuição do edema, de infiltrado de leucócitos e dos índices de hemorragia².

As evidências sugerem que a imunoterapia oral é uma estratégia promissora na profilaxia de ITU. Porém, estudos são necessários a fim de aprimorar o conhecimento a respeito dos mecanismos celulares e inflamatórios desencadeados no organismo humano, o que permitirá, futuramente, a otimização das estratégias de imunização contra as infecções urinárias³.

O que podemos concluir?

O uso de antissépticos, especialmente a combinação de metiltionínio e metenamina, em pacientes propensos à infecção urinária de repetição, pode ser uma boa alternativa, como, por exemplo, no início da vida sexual (cistite da lua de mel), na idade avançada ou no verão, quando a incidência é maior⁵.

Pacientes com infecção urinária de repetição, imunodeprimidos e em uso de cateter vesical de demora também podem se beneficiar com o uso desses antibacterianos, evitando, assim, o uso indiscriminado de antibióticos que podem causar resistência bacteriana e consequente agravamento do quadro infeccioso⁵.

Referências

1. Schaeffer AJ, Matulewics MS, Klumpp DJ. Infections of the urinary tract. In: Wein AJ et al (eds.). Campbell-Walsh Urology, 11th edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2016.
2. Figueiredo JA. Infecção urinária (capítulo 31). In: Nardozza Jr. A, Zerati Filho M, Reis RB (eds.) Urologia fundamental. São Paulo: Planmark, Sociedade Brasileira de Urologia (SBU); 2010. pp.274-9.
3. Tavares W, Lopes HV, Castro R et al. Cistite recorrente: tratamento e prevenção – diretrizes clínicas na saúde suplementar. 31 jan 2011. [Internet] Acesso em: 16 out 2023. Disponível em: <https://amb.org.br/files/ans/cistite_recorrente-tratamento_e_prevencao.pdf>.
4. Anger, J. et al. Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: AUA/CUA/SUFU Guideline. Journal of Urology, v. 202, n. 2, p. 282–289, ago. 2019.
5. Chris H, Helen M, Tara H, et al. Alternative to prophylactic antibiotics for the treatment of recurrent urinary tract infections in women: multicentre, open label, randomised, non-inferiority trial. BMJ. 2022 Mar 9;376:e068229.
6. Freitas EV et al. Infecção urinária no idoso. In: Manual Prático de Geriatria. Rio de Janeiro: Grupo Gen; 2012.
7. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med. 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:5S-13S.
8. Gama, C. R. B. et al. Treatment of Recurrent Urinary Tract Infection Symptoms with Urinary Antiseptics Containing Methenamine and Methylene Blue: Analysis of Etiology and Treatment Outcomes. Research and Reports in Urology, v. Volume 12, p. 639–649, dez. 2020.
9. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med. 1996;335(7):468-74.
10. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in Young women. J Infect Dis. 2000;182(4):1177-82.
11. Schito GC, Naber KG, Botto H et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2009;34(5):407-13.
12. Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE et al. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. Rev Infect Dis 1982;4(2):438-43.
13. Pinheiro D P, Campos DR. Cistite da lua-de-mel: infecção urinária após sexo | MD.Saúde. Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/nefrologia/infeccao-urinaria/cistite-pos-coito/>> Acessado em 22/10/2023.
14. Musher DM, Griffith DP. Generation of formaldehyde from methenamine: effect of pH and concentration, and antibacterial effect. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1974;6(6):708-11.
15. Lima LGDF, Brito LMD, Braga KL, Silva MDL. Os Efeitos e a Eficácia do Azul de Metileno na Sepsis e no Choque Séptico: Uma Revisão Integrativa da Literatura / The Effectiveness of Methylene Blue on Sepsis and Septic Shock: An Integrative Literature Review. ID Line Rev Psicol. 2020 dezembro;14(53):648-60.
16. Schirmer RH, Adler H, Pickhardt M, Mandelkow E. "Lest we forget you — methylene blue ...". Neurobiol Aging. 2011 dezembro;32(12):2325.e7-2325.e16.
17. Pantyó VV, Koval GM, Danko EM, Pantyó VI. Complex impact of polarized and non-polarized low intense light and methylene blue on growth rate of some opportunistic microorganisms. Regul Mech Biosyst. 2020 outubro;11(4):520–3.
18. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. Drugs. 2009;69:775-807.