

GERALDO DUARTE<sup>1</sup>ALESSANDRA CRISTINA MARCOLIN<sup>2</sup>SILVANA MARIA QUINTANA<sup>3</sup>RICARDO CARVALHO CAVALLI<sup>3</sup>

# Infecção urinária na gravidez

## *Urinary tract infection in pregnancy*

### Revisão

#### Palavras-chave

Complicações infecciosas na gravidez  
 Infecções urinárias/diagnóstico  
 Infecções urinárias/fisiopatologia  
 Infecções urinárias/terapia  
 Infecções urinárias/etiologia  
 Infecções urinárias/complicações  
 Bacteriúria/diagnóstico

#### Keywords

Pregnancy complications infectious  
 Urinary tract infections/diagnosis  
 Urinary tract infections/physiopathology  
 Urinary tract infections/therapy  
 Urinary tract infections/etiology  
 Urinary tract infections/complications  
 Bacteriuria/diagnosis

### Resumo

Vários fatores tornam a infecção do trato urinário (ITU) uma relevante complicação do período gestacional, agravando tanto o prognóstico materno quanto o prognóstico perinatal. Durante muitos anos, a gravidez foi vista como fator predisponente a todas as formas de ITU. Hoje, sabe-se que ela, como evento isolado, não é responsável por maior incidência de ITU; as mudanças anatômicas e fisiológicas impostas ao trato urinário pela gravidez predis põem à transformação de mulheres bacteriúricas assintomáticas (BA) em gestantes com ITU sintomáticas. A BA acomete entre 2 e 10% de todas as gestantes, das quais aproximadamente 30% desenvolverão pielonefrite, se não tratadas adequadamente. No entanto, observa-se incompreensível resistência dos pré-natalistas à identificação da BA neste período. Seu diagnóstico é microbiológico e baseia-se em duas uroculturas apresentando mais que 10<sup>5</sup> colônias/mL de urina, identificando-se o mesmo germe. Seu tratamento é facilitado, visto que pode ser baseado no antibiograma, não havendo fundamentação científica de que o pré-estabelecimento de esquemas terapêuticos seja uma medida adequada. Para o tratamento da pielonefrite, não é possível aguardar o resultado da cultura e o conhecimento prévio do perfil de resistência dos antibacterianos disponíveis para uso em gestantes seria a melhor medida. Outra variável importante é utilizar um antibiótico bactericida, endovenoso na fase aguda da infecção e com possibilidades de ser administrado via oral após a melhora clínica da paciente, em seu domicílio. Em nosso meio, a droga que melhor atende a todas estas demandas é a cefuroxima, utilizada por um período de 10-14 dias. As cefalosporinas de terceira geração não existem na forma oral, carreando o inconveniente de tratamento parenteral em sua totalidade. Em decorrência dos efeitos colaterais, considera-se inadequado o uso de aminoglicosídeos em gestantes. Apesar das inconsistentes insinuações de contra-indicações das quinolonas monofluoradas, havendo indicação, acredita-se que a norfloxacina possa ser uma boa opção à cefuroxima. Para os casos em que a profilaxia da ITU está indicada, preferem-se os quimioterápicos, entre eles a nitrofurantoína, com o cuidado de evitar seu uso no final da gravidez pelo risco de kernicterus no neonato.

### Abstract

Several factors cause urinary tract infection (UTI) to be a relevant complication of the gestational period, aggravating both the maternal and perinatal prognosis. For many years, pregnancy has been considered to be a factor predisposing to all forms of UTI. Today, it is known that pregnancy, as an isolated event, is not responsible for a higher incidence of UTI, but that the anatomical and physiological changes imposed on the urinary tract by pregnancy predispose women with asymptomatic bacteriuria (AB) to become pregnant women with symptomatic UTI. AB affects 2 to 10% of all pregnant women and approximately 30% of these will develop pyelonephritis if not properly treated. However, a difficult to understand resistance against the identification of AB during this period is observed among prenatalists. The diagnosis of UTI is microbiological and it is based on two urine cultures presenting more than 10<sup>5</sup> colonies/mL urine of the same germ. Treatment is facilitated by the fact that it is based on an antibiogram, with no scientific foundation for the notion that a pre-established therapeutic scheme is an adequate measure. For the treatment of pyelonephritis, it is not possible to wait for the result of culture and previous knowledge of the resistance profile of the antibacterial agents available for the treatment of pregnant women would be the best measure. Another important variable is the use of an intravenous bactericidal antibiotic during the acute phase, with the possibility of oral administration at home after clinical

#### Correspondência:

Geraldo Duarte

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da  
 Universidade de São Paulo Avenida Bandeirantes, 3.900  
 CEP 14049-900 – Ribeirão Preto/SP  
 Fone: (16) 3602-2804  
 E-mail: [gduarte@fmp.usp.br](mailto:gduarte@fmp.usp.br)

#### Recebido

13/02/2008

#### Aceito com modificações

03/03/2008

<sup>1</sup> Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo -USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Pós-Graduada e Assistente do Setor de Moléstias Infecto-Contagiosas em Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Doutor, Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

improvement of the patient. At our hospital, the drug that best satisfies all of these requirements is cefuroxime, administered for 10-14 days. Third-generation cephalosporins do not exist in the oral form, all of them involving the inconvenience of parenteral administration. In view of their side effects, aminoglycosides are considered to be inadequate for administration to pregnant women. The inconsistent insinuation of contraindication of monofluorinated quinolones, if there is an indication, norfloxacin is believed to be a good alternative to cefuroxime. In cases in which UTI prophylaxis is indicated, chemotherapeutic agents are preferred, among them nitrofurantoin, with care taken to avoid its use at the end of pregnancy due to the risk of kernicterus for the neonate.

## Introdução

Vários fatores tornam a infecção do trato urinário (ITU) uma relevante complicação do período gestacional, agravando tanto o prognóstico materno<sup>1,2</sup> quanto o perinatal<sup>3</sup>. Preocupação adicional para os profissionais responsáveis pela atenção pré-natal destas mulheres é que, além da incidência aumentada de infecções sintomáticas entre grávidas, justamente neste período, o arsenal terapêutico antimicrobiano e as possibilidades profiláticas são restritas, considerando-se a toxicidade de alguns fármacos para o produto conceptual (embrião/feto e placenta). Por estes motivos, o conjunto do diagnóstico precoce, seguido de terapêutica adequada e imediata, é imprescindível durante a assistência pré-natal, evitando comprometer o prognóstico materno e gestacional<sup>4</sup>.

## Definição

Como ITU entende-se a presença e replicação de bactérias no trato urinário, provocando danos aos tecidos do sistema urinário. No entanto, durante a gravidez, o entendimento desta definição deve ser ampliado, considerando-se os riscos potenciais de complicações decorrentes da bacteriúria assintomática (BA)<sup>5</sup>. Como existem dificuldades para o diagnóstico diferencial da ITU oligosintomática em gestantes, a quantificação de colônias bacterianas/mL de urina cultivado maior que  $10^5$  continua sendo o padrão para confirmação desse diagnóstico. Entretanto, existem situações nas quais estas definições precisam ser avaliadas de forma diferenciada, a exemplo das infecções sintomáticas com piúria, nas quais o encontro de  $10^2$  colônias/mL de urina cultivado confirma o diagnóstico. Para os casos de punção vesical, qualquer quantidade de colônias é suficiente para confirmar a suspeita diagnóstica. Para o diagnóstico de BA, necessita-se a contagem de  $10^5$  colônias bacterianas/mL de urina em cultivos de duas amostras urinárias distintas, para evitar os resultados falsos-positivos, que podem chegar a 40% quando baseados em uma única urocultura<sup>6</sup>.

## Fisiopatologia

Durante muitos anos, a gravidez foi vista como fator predisponente a todas as formas de ITU. Hoje, sabe-se que ela, como evento isolado, não é responsável por maior

incidência de infecção urinária. No entanto, as mudanças anatômicas e fisiológicas impostas ao trato urinário pela gravidez predispoem a transformação de mulheres bacteriúricas assintomáticas em gestantes com ITU sintomáticas, deixando a impressão de que o número de infecções urinárias seja maior neste período da vida<sup>7</sup>. Dentre estas alterações, sobressaem a dilatação do sistema coletor (compressão extrínseca pelo útero gravídico e pelo complexo vascular ovariano dilatado ao nível do infundíbulo pélvico; hipertrofia da musculatura longitudinal no terço inferior do ureter; e redução da atividade peristáltica decorrente da progesterona) e o aumento do débito urinário. A associação destes fatores à redução do tônus vesical favorece a estase urinária e o refluxo vesico-ureteral, transformando as infecções assintomáticas em sintomáticas<sup>8</sup>.

Sabe-se que a redução da capacidade renal de concentrar a urina durante a gravidez reduz a atividade antibacteriana deste fluido, passando a excretar quantidades menores de potássio e maiores de glicose e aminoácidos, além de produtos de degradação hormonal, fornecendo um meio apropriado para a proliferação bacteriana. Neste período, observa-se também que a urina da grávida apresenta pH mais alcalino, situação favorável ao crescimento das bactérias presentes no trato urinário. Adicionalmente, o hiperestrogenismo gestacional contribui para a adesão de certas cepas de *Escherichia coli*, portadoras de adesinas tipo 1, às células uroepiteliais<sup>9</sup>. Assim, parece claro que, durante a gravidez, fatores mecânicos e hormonais contribuem para provocar mudanças no trato urinário materno, tornando-o mais susceptível às formas sintomáticas de infecções<sup>10</sup>.

## Etiologia

Dentro do espectro bacteriano que pode causar ITU na gestante, a *Escherichia coli* é o uropatógeno mais comum, responsável por aproximadamente 80% dos casos. Outras bactérias aeróbias Gram-negativas contribuem para a maioria dos casos restantes, tais como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e bactérias do gênero *Enterobacter*. Bactérias Gram-positivas também causam ITU (prevalência baixa), destacando-se o *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* e outros estafilococos coagulase negativos, principalmente em casos de infecções complicadas com litíase<sup>11</sup>. Hoje não se aceita mais o conceito antigo de que a infecção é apenas extracelular, havendo comprovação de

que algumas cepas bacterianas podem replicar no interior da célula, explicando as dificuldades no tratamento de alguns casos<sup>12</sup>. Não é evento raro o crescimento de mais de uma espécie bacteriana na urocultura, o que pode significar contaminação durante a coleta de urina<sup>6</sup>.

## Complicações maternas associadas à ITU

De forma geral, as complicações maternas das ITU são secundárias ao dano tecidual causado por endotoxinas bacterianas, ocorrendo principalmente nos quadros de pielonefrite<sup>13</sup>. Embora a bacteremia seja demonstrada em 15 a 20% das mulheres com pielonefrite grave, poucas desenvolvem as manifestações clínicas de choque séptico. A insuficiência respiratória decorre do aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, resultando em edema pulmonar. O quadro pode ser agravado pelo uso de hiper-hidratação e tocolíticos, freqüentemente utilizados para inibição do trabalho de parto pré-termo<sup>4</sup>.

Outras complicações têm sido associadas à infecção urinária, incluindo hipertensão/pré-eclâmpsia<sup>1,14</sup>, anemia, corioamnionite e endometrite<sup>2</sup>. Alterações locais, como obstrução urinária, abscesso e celulite perinefrética, são mais raras e associadas à litíase ou quadros resistentes ao tratamento antimicrobiano<sup>13,15</sup>.

## Complicações perinatais associadas à ITU

Dentre as complicações perinatais das ITU, destacam-se o trabalho de parto e parto pré-termo, recém-nascidos de baixo peso, ruptura prematura de membranas amnióticas, restrição de crescimento intra-útero, paralisia cerebral/retardo mental e óbito perinatal<sup>3,16,17</sup>. Mais recentemente, tem sido relatados casos de leucomalácia encefálica, secundários tanto às quimiotocinas maternas (passagem transplacentária) quanto à septicemia fetal, cuja origem foi a ITU materna<sup>18</sup>. Gestações complicadas por infecção urinária estão associadas também a aumento de mortalidade fetal<sup>5,19</sup>.

Para o aumento da incidência de trabalho de parto e parto pré-termo em gestantes com ITU, evoca-se que o início do trabalho de parto pode ser explicado por resposta inflamatória com a produção de quimiotocinas e fosfolipase A<sub>2</sub> e C, mediadores da produção de prostaglandinas. Outra forma pela qual o trabalho de parto pode ser desencadeado seria a colonização do fluido amniótico por bactérias originárias do foco infeccioso urinário. Essas bactérias produziriam fosfolipases A e C, que atuam sobre os precursores das prostaglandinas E2 e F2α, conseqüentemente deflagrando o trabalho de parto<sup>4,16</sup>. Os mecanismos aventados para as elevadas taxas de ruptura prematura de membranas amnióticas em gestantes com ITU são inúmeros. Dentre eles, o de que a ITU, direta ou indiretamente via citocinas, induz a liberação de metaloproteinases de macrófagos, as

quais degradam as membranas predispondo a sua ruptura, assim como fazem as colagenases e fosfolipases bacterianas<sup>4</sup>. Outro mecanismo seria sua associação com aumento da atividade uterina, promovendo aumento das taxas de corioamniorrexe<sup>16</sup>.

## Formas clínicas

As ITU correspondem ao crescimento e multiplicação de bactérias dentro do trato urinário provocando lesões de graus variáveis. Essas infecções podem ser agrupadas em quatro entidades clínicas diferentes, de acordo com a localização anatômica do agravo, mantendo, todavia, relações entre elas: bacteriúria assintomática, uretrite, cistite e pielonefrite. Por sua vez, a ITU é considerada complicada quando ocorre em indivíduos com anormalidades funcionais ou estruturais do trato gênito-urinário<sup>10,13</sup>. Segundo a tendência atual, qualquer ITU durante a gravidez deve ser considerada como ITU complicada e necessita ser abordada como tal<sup>15</sup>.

Conceitualmente, a BA caracteriza-se pela colonização bacteriana do trato urinário e, como a própria terminologia indica, não apresenta nenhuma manifestação clínica, necessitando de suporte laboratorial microbiológico para sua caracterização<sup>6</sup>. A BA é definida por duas uroculturas consecutivas com mais de 10<sup>5</sup> colônias/mL de urina, com um único tipo de bactéria<sup>15,20</sup>.

Em 1962, Kass<sup>21</sup> trouxe para a assistência pré-natal a preocupação com a BA, destacando que esta forma de infecção era um dos mais importantes fatores predisponentes de pielonefrite em gestantes. A partir deste paradigma, observou-se um grande avanço no reconhecimento da importância em diagnosticar precocemente esta forma de infecção no início da gravidez, evitando as complicações da pielonefrite<sup>6,22,23</sup>.

As gestantes com BA possuem características epidemiológicas semelhantes às de mulheres não-grávidas, atingindo 2 a 10% das gestantes da população geral<sup>6</sup>. Sua freqüência aumenta com a atividade sexual, paridade, suscetibilidade individual, baixo nível socioeconômico e com a idade<sup>24,25</sup>. Dentre as entidades mórbidas que contribuem para o aumento da bacteriúria assintomática entre gestantes, destacam-se as hemoglobinopatias, anemias, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, anormalidades do trato urinário e tabagismo<sup>7,9,26</sup>. Acredita-se que a grande maioria das gestantes bacteriúricas já possuía essa infecção no momento da concepção. Observa-se que até 30% das mulheres com bacteriúria assintomática desenvolvem infecção urinária sintomática durante a gestação<sup>23</sup>.

O acometimento uretral traduzido clinicamente por disúria e polaciúria caracteriza o quadro de uretrite. Aproximadamente 50% das mulheres acometidas por esta complicação apresentam bacteriúria não significativa (<10<sup>5</sup> colônias/mL de urina) e, em 30%, os urocultivos

são negativos. Deve ser lembrado que, do ponto de vista prático, apenas 20% das pacientes sintomáticas apresentam urocultivo com mais de  $10^5$  colônias/mL de urina. Outro detalhe importante é que os principais agentes etiológicos envolvidos na gênese da uretrite são os germes habitualmente encontrados na cavidade vaginal e que provocam as infecções genitais – alguns não detectáveis nos cultivos urinários de rotina, como a *Chlamydia trachomatis* e *Mycoplasma hominis*<sup>20</sup>. No entanto, o potencial de invasibilidade destes microrganismos no trato urinário é baixo, explicando a baixa frequência da associação com estes microrganismos.

Como cistite entende-se a infecção que compromete a bexiga urinária (considera-se ITU baixo), incidindo em cerca de 1 a 1,5% das gestantes. Suas manifestações clínicas são lideradas por disúria, polaciúria, urgência miccional, desconforto suprapúbico, hematúria macroscópica e urina de odor desagradável<sup>15</sup>. Geralmente, cursam sem febre ou comprometimento do estado geral. Lembrar que, embora disúria e polaciúria possam sugerir infecção urinária, muitas vezes esses sintomas podem estar presentes na gestante sem infecção<sup>5</sup>. Sobre a cistite hemorrágica durante a gravidez, pode-se afirmar que a hemorragia é uma forma de apresentação clínica de um processo que pode ter etiologia bacteriana, viral, fúngica, imune (alérgica) e radioterápica. Para seu diagnóstico, frequentemente é necessário estudo cistoscópico. Associa-se com trabalho de parto pré-termo e deve ser tratada tão logo seja diagnosticada<sup>27</sup>.

A pielonefrite é a forma mais grave de ITU em gestantes e pode acometer até 2% desse segmento populacional. Considera-se que sua ocorrência representa relação direta da prevalência de BA entre as gestantes de uma determinada comunidade<sup>7,8</sup>. Este quadro clínico pode vir acompanhado ou não pelos sintomas de cistite. De forma geral, a pielonefrite associa-se aos piores prognósticos maternos e perinatais<sup>2</sup>.

## Diagnóstico clínico

Para o diagnóstico clínico das ITU durante a gravidez é necessário lembrar que alguns sintomas da infecção são difíceis de caracterizar, visto que, durante a gravidez, alguns deles podem estar presentes, a exemplo da polaciúria. Por sua vez, a BA (como o nome indica) não apresenta nenhuma manifestação clínica. No entanto, a anamnese permite identificar gestantes com maior risco para ITU<sup>7,9,24-26</sup>. Também deve ser apontada a importância do diagnóstico topográfico da infecção, visto que, pedagogicamente, os sintomas e sinais são característicos de cada forma clínica, mas, na prática, estas manifestações podem confundir o profissional de saúde. Dentre as informações clínicas que fundamentam o diagnóstico de uretrite, destacam-se a disúria e a polaciúria. A urgência miccional pode estar presente, mas em percentual de ocorrência mais baixo. No entanto, estas manifestações

podem também estar presentes na cistite e na pielonefrite, por irritação do epitélio uretral ou como dor irradiada de um processo infeccioso mais alto no trato urinário<sup>5,15</sup>.

Os sinais e sintomas mais prevalentes da cistite são o tenesmo vesical, sensação de peso e dor no hipogástrio, polaciúria, disúria e urgência miccional. Não é fato comum a presença de febre em casos de cistite, mas, se houver, prenuncia-se um quadro grave<sup>6</sup>. A cistite hemorrágica apresenta, além destas manifestações, hematúria de graus variados<sup>27</sup>.

Nos casos de pielonefrite, os sinais e sintomas clínicos incluem: dor no flanco (uni ou bilateral) ou abdominal, febre, mal-estar geral, anorexia, náuseas e vômitos, frequentemente associados a graus variáveis de desidratação, calafrios, cefaléia e taquipnéia. Insuficiência respiratória e septicemia significam extrema gravidade<sup>4</sup>. A febre é elevada nas formas agudas, porém são comuns os episódios de febrícula nos casos crônicos<sup>12</sup>.

## Diagnóstico subsidiário da BA

Sabendo-se do risco aumentado de desenvolvimento de infecção urinária sintomática durante a gravidez e a associação dessa doença a complicações maternas e perinatais, torna-se de lógica irrefutável a proposta de triagem da BA no pré-natal com a urocultura de duas amostras urinárias obtidas em tempos distintos. O cultivo de amostra única pode fornecer resultado falso-positivo em até 40%<sup>6</sup>. Esta medida possibilita a instituição de tratamento precoce e redução da taxa de progressão para infecções sintomáticas e suas conseqüências potencialmente danosas<sup>22,23</sup>.

Atualmente, têm-se buscado testes rápidos e de baixo custo para o diagnóstico de infecção urinária, baseados na mudança de cor dos reagentes de acordo com a bioquímica urinária. Dois desses testes se revestem de importância: o teste do nitrito e o da esterase de leucócitos. O teste do nitrito se baseia na capacidade de certas bactérias para reduzirem o nitrato urinário em nitrito. Tem sensibilidade de 50% e especificidade de 97 a 100% e pode apresentar resultados falsos-positivos quando utilizado em urina contaminada por germes vaginais ou urina concentrada, uma vez que segue princípios colorimétricos. O teste da esterase de leucócitos possui baixa sensibilidade e especificidade (25%) e também pode apresentar resultados falsos-positivos. Ambos os testes apresentam baixa sensibilidade e, portanto, não servem como testes de screening para diagnóstico, a menos que sejam utilizados em associação a outros testes<sup>28</sup>.

A uroanálise microscópica consiste no exame microscópico, com objetiva seca (aumento de 400 vezes), de uma gota de urina centrifugada. A visualização de qualquer bactéria por campo correlaciona-se com uma urocultura de, pelo menos,  $10^5$  colônias/mL de urina. Apesar de ser um teste de baixo custo, sua baixa sensibilidade o limita para ser indicado como screening de bacteriúria assintomática<sup>28</sup>.

Segundo o conhecimento atual, parece que a coloração de amostra urinária pelo Gram é o melhor dos testes rápidos disponíveis para screening de ITU, apresentando sensibilidade e especificidade satisfatórias. Consiste na observação microscópica da urina corada pelo Gram, melhorando a acurácia da uroanálise microscópica. No entanto, não supera a urocultura<sup>4</sup>.

## Diagnóstico subsidiário das ITU sintomáticas

Vários métodos laboratoriais podem ser utilizados para o diagnóstico subsidiário da infecção urinária, com sensibilidades e especificidades variáveis. Portanto, a associação desses exames sempre se faz necessária, a exemplo da urocultura, confirmando o resultado positivo da urina tipo 1. Além disso, para que a interpretação dos mesmos não seja prejudicada, torna-se imperativa a utilização de técnicas corretas para a obtenção da amostra urinária (aspsia perineal, urina do jato médio, transporte imediato (em 15 minutos) e refrigeração a 4°C por, no máximo, até 24 horas)<sup>20</sup>.

Dentre as alterações passíveis de detecção no exame de urina tipo 1, estão a leucocitúria, hematuria, proteinúria e cilindros no sedimento urinário. Elas podem traduzir ITU, mas, na realidade, correspondem apenas a sinais de inflamação e nem sempre indicam infecção urinária, podendo estar presentes também em outras doenças. Lembrar que a simples bacteriúria pode ser resultado de contaminação na coleta da amostra urinária. Deve ser lembrado também que um exame de urina tipo 1 normal não afasta o diagnóstico de infecção urinária, não sendo o ideal para rastreamento da infecção assintomática entre gestantes. O exame de urina tipo 1 também é normal nos casos de infecção causada por tuberculose. No entanto, em pacientes sintomáticas, aceita-se este exame para sustentar a indicação de início da terapêutica até que o resultado do cultivo urinário seja conhecido<sup>5,20</sup>.

Tanto o teste do nitrito quanto o da esterase de leucócitos não apresentam sensibilidade ou especificidade necessárias para o diagnóstico de ITU em gestantes. Portanto, não servem como testes diagnósticos, a menos que sejam utilizados em associação a outros testes<sup>28</sup>.

Considera-se a urocultura como padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial das ITU. Caracteriza-se por ser o método mais preciso para quantificar bactérias na urina, com elevada sensibilidade<sup>6</sup>. Tem como inconvenientes o preço, o tempo gasto para se obter o número de colônias bacterianas e antibiograma e a necessidade de profissionais e laboratórios habilitados para sua realização<sup>12</sup>.

Não há dúvidas de que a interpretação correta dos resultados é decisiva para o sucesso terapêutico. Em casos assintomáticos, o achado de mais de 10<sup>5</sup> colônias/mL de urina sugere infecção. Valores entre 10<sup>4</sup> e 10<sup>5</sup> correspondem à infecção em 50% dos casos. Se a urina foi colhida por

cateterismo vesical, o encontro de valores acima de 10<sup>3</sup> indica infecção e se colhida por aspiração suprapúbica, a infecção é diagnosticada com qualquer número de bactérias. Em casos sintomáticos, são consideradas positivas uroculturas com até 10<sup>2</sup> colônias/mL<sup>20</sup>.

Desvios da homeostase urinária que predispoem a urolitíase e ITU podem ser aventados com a medida do pH urinário. Por isto sua indicação é precisa para indicar futuros estudos metabólicos para as gestantes que apresentem desvios deste parâmetro<sup>4</sup>.

## Outros exames complementares

Hemograma com contagens globais e diferenciais de glóbulos brancos, uréia e creatinina são exames importantes para identificar a agressividade da infecção traduzida por alterações hematológicas e parâmetros da função renal. No entanto, não são essenciais para o seguimento de pacientes portadoras de infecção urinária não complicada. Têm valor fundamental para avaliar o grau de resposta orgânica ao processo infeccioso nos quadros clínicos mais graves<sup>5</sup>.

Considera-se a ecografia de rins e vias urinárias um exame complementar importante nos casos de infecção urinária. Além de ser rápido, barato, de fácil acesso e totalmente inócuo para o binômio mãe-feto, informa sobre fatores predisponentes, como cálculo urinário e dilatação patológica do sistema coletor renal. Torna-se um exame necessário nos casos de infecção urinária de repetição e naqueles casos de falha de resposta ao tratamento após 72 horas ou com presença de bactérias incomuns neste tipo de infecção<sup>4</sup>.

## Tratamento

Após o diagnóstico da infecção urinária aguda, a instituição do tratamento demanda urgência pela gravidade da doença, sem tempo para confirmação do cultivo e antibiograma. Estas limitações tornam imprescindível a avaliação periódica do padrão de sensibilidade dos agentes etiológicos das ITU aos antimicrobianos, cujo uso seja permitido durante a gravidez, para cada instituição de saúde. Esta medida torna-se de extrema relevância frente ao crescente número de germes resistentes aos restritos antimicrobianos de uso seguro durante o período gestacional. Deixa de ser um tratamento empírico, pois se baseia no histórico de sensibilidade bacteriana aos antimicrobianos<sup>5</sup>. Sobre a segurança dos antimicrobianos durante a gravidez, nota-se uma grande dificuldade de se encontrarem estudos controlados na literatura. De forma geral, as informações disponíveis são escassas, oriundas de casuísticas limitadas ou com limitações metodológicas impostas pelas próprias dificuldades de se efetivarem estudos desta natureza em gestantes<sup>29-31</sup>. Imaginamos ser este o principal motivo da não uniformização de protocolos sobre o tratamento antimicrobiano de ITU neste segmento populacional.

Em 2002, pesquisa realizada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC/FMRP-USP) avaliou as taxas de sensibilidade bacteriana de amostras urinárias de gestantes com diagnóstico de ITU. Concluiu-se que, naquela comunidade, as menores taxa de resistência foram observadas com utilização dos aminoglicosídeos, cefalosporinas de terceira geração, cefuroxima, quinolonas mono e bifluoradas e nitrofurantoína. Por sua vez, a ampicilina, cefalotina, cefalexina e amoxicilina (antimicrobianos largamente utilizados para tratamento de ITU em gestantes no passado) apresentaram taxas de resistência acima de 40%, inviabilizando o seu uso para esta situação na atualidade<sup>12</sup>.

## Bacteriúria assintomática

Mesmo que haja restrição ao uso de alguns antimicrobianos (alto índice de resistência), o fato de o diagnóstico basear-se no resultado da urocultura, que normalmente vem junto com o antibiograma, facilita a escolha do antimicrobiano<sup>5,31</sup>. Neste caso, a escolha deverá considerar o padrão de sensibilidade bacteriana baseado em antibiograma. O tratamento pode ser feito por via oral e deve se estender por sete dias, visto tratar-se de infecção em gestante<sup>15</sup>. Os antimicrobianos mais utilizados são: cefuroxima 250 mg a cada oito horas, norfloxacina 400 mg a cada doze horas, nitrofurantoína 100 mg a cada seis horas e sulfametoxazol/trimetoprim 320/1600 mg uma vez ao dia. O uso da ampicilina 500 mg a cada seis horas ou da cefalexina 500 mg a cada seis horas está cada vez mais limitado em decorrência das elevadas taxas de resistência bacteriana. O tratamento com dose única ou por curto período de tempo (três dias) mostrou altos índices de falha e não é indicado para gestantes<sup>31</sup>. O controle de tratamento está esquematizado na Figura 1.

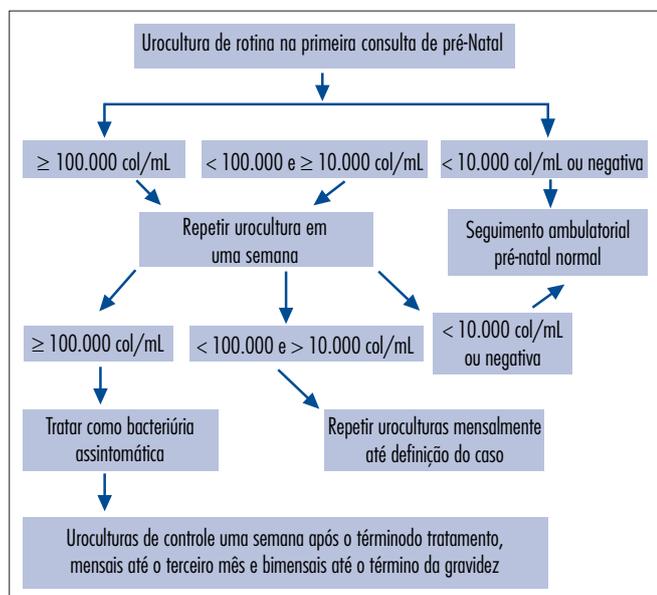


Figura 1 - Fluxograma para abordagem de gestantes com bacteriúria assintomática

## Infecções urinárias sintomáticas

Para o tratamento ambulatorial das uretrites e cistites em gestantes, deve-se considerar a adesão da paciente ao tratamento, observando-se que amostra significativa da população atendida em serviços públicos não possui poder aquisitivo para arcar com os custos dessa terapêutica. Outro detalhe é saber se esta infecção é comunitária, ou seja, aquela que ocorre com pelo menos um mês de intervalo entre internação prévia, isenta de abordagem física em vias urinárias e/ou farmacológica sistêmica. Nesse caso, o tratamento mais adequado para cistite aguda considera o uso de cefuroxima 250 mg a cada oito horas, norfloxacina 400 mg a cada doze horas e nitrofurantoína 100 mg a cada seis horas. Caso a infecção não seja comunitária, pode ser mais prudente a internação da paciente, mantendo-a sob controle mais rigoroso<sup>4</sup>. As preocupações com o uso da norfloxacina para tratar ITU em gestantes têm se mostrado infundadas, liberando seu uso como segunda opção<sup>32</sup>. Face à possibilidade de efeitos colaterais, a nitrofurantoína tem sido reservada como opção secundária e para a profilaxia<sup>5,33,34</sup>.

No tratamento da pielonefrite, devem-se levar em consideração medidas de suporte a depender do grau de acometimento sistêmico da paciente. Gestantes com pielonefrite devem ser internadas para monitorização dos sinais vitais, incluindo débito urinário. O controle da dor pode ser necessário e é obtido com analgésicos e antiespasmódicos (paracetamol, escopolamina, entre outros). Antieméticos são indicados nos casos com exuberância de náuseas e vômitos. A correção do pH urinário está indicada principalmente nos casos em que há concomitância com nefrolitíase. Utiliza-se bicarbonato de sódio ou vitamina C, conforme o desvio que se quer corrigir<sup>35</sup>.

A terapêutica antimicrobiana das pielonefrites é preferencialmente iniciada por via parenteral, só passando para via oral quando existe remissão do quadro clínico agudo por mais de 24-48 horas. Os antimicrobianos indicados são cefuroxima 750 mg, a cada oito horas, e ceftriaxona 1 g ao dia. Outras boas opções são a norfloxacina, 400 mg a cada doze horas, e a nitrofurantoína, 100 mg a cada seis horas, com o inconveniente de ser tratamento via oral para pielonefrite. Opções como cefalotina 1 g a cada seis horas e ampicilina 1 g a cada seis horas só se forem baseadas em antibiograma. Na pielonefrite, o tratamento se estende por 14 dias.

Reservam-se os esquemas de maior risco para o feto apenas em casos orientados pelo antibiograma e falta de opções. A escolha de um antimicrobiano deve levar em conta, além da sensibilidade das bactérias mais prevalentes a ele, outros fatores, tais como: a condição da paciente para adquirir a medicação, a sua tolerabilidade, a comodidade do esquema posológico e sua toxicidade materna e fetal.

As sulfas não devem ser prescritas nas últimas semanas de gestação, devido ao risco de kernicterus. A nitrofurantoína pode provocar anemia hemolítica na mãe e no feto<sup>27</sup>, os aminoglicosídeos são oto e nefrotóxicos. Apesar da falta de evidências, as quinolonas sofrem restrição na sua indicação, evocando-se sua ligação com alterações da cartilagem de crescimento<sup>32</sup>. Por estas razões, estes fármacos não constituem a primeira opção para ITU em gestantes. Portanto, de forma geral, a escolha recai sobre as cefalosporinas, com alguns trabalhos sugerindo o uso da cefuroxima, graças à elevada taxa de sensibilidade da *Escherichia coli* a essa droga<sup>5,12</sup>.

Sobre o tratamento específico da cistite hemorrágica em gestantes pouco existe divulgado na literatura, talvez explicando a causa de abordagens tão díspares. De forma geral, nos casos mais graves, além do tratamento antimicrobiano com cefuroxima 750 mg a cada oito horas ou ceftriaxona 1 g/dia por via endovenosa.

## Controle de cura da ITU sintomática

O controle de tratamento é feito utilizando-se a urocultura, solicitada sete dias após o término do tratamento (controle da efetividade terapêutica), mensalmente nos três primeiros meses e, caso todas sejam negativas, bimensalmente a seguir, até o término da gravidez<sup>5</sup>.

## Quimioprofilaxia

De forma geral, a profilaxia das ITU em gestantes está indicada nas seguintes circunstâncias: mais de dois episódios de infecção na gestação atual ou um episódio de pielonefrite associada a fatores de risco. A droga mais utilizada para esse fim é a nitrofurantoína na dose de 100 mg ao dia até a 37-38ª semana da gravidez, não se esquecendo das medidas de higiene e hidratação. Investigação diagnóstica invasiva de possíveis alterações anatômicas do trato urinário não deve ser estimulada

antes do terceiro mês de puerpério, observando-se o período de regressão das modificações dependentes e induzidas pelo processo gestacional<sup>4</sup>.

## Conclusões

Não existem dúvidas de que a ITU representa relevante fonte de complicações maternas (celulite e abscesso perinefrético, obstrução urinária, trabalho de parto pré-termo, corioamniorrexe prematura, anemia, corioamnionite, endometrite, pré-eclâmpsia, choque séptico, falência de múltiplos órgãos e óbito) e perinatais (prematuridade, infecção, leucomalácia periventricular, falência de múltiplos órgãos e óbito). Visto que a bacteriúria assintomática acomete entre 2 e 10% de todas as gestantes, das quais aproximadamente 30% desenvolverão pielonefrite se não tratadas adequadamente, torna-se de lógica incontestável a identificação e tratamento desta forma de infecção durante o pré-natal, evitando-se os casos mais graves de ITU. Seu tratamento é facilitado, visto que pode ser baseado no antibiograma. Para o tratamento da ITU aguda não é possível aguardar o resultado da cultura, devendo-se instituir empiricamente a terapia antimicrobiana. Para amenizar o empirismo da conduta, o conhecimento prévio do perfil de resistência dos antibacterianos disponíveis para uso em gestantes seria a melhor medida, visto que estaria baseado no perfil histórico do desempenho destes antimicrobianos. Variável importante no tratamento de pielonefrite é utilizar um antibiótico bactericida, endovenoso na fase aguda da infecção e com possibilidades de ser administrado via oral após a melhora clínica da paciente, em seu domicílio. Em nosso meio, a droga que melhor atende a todas estas demandas é a cefuroxima, utilizada por um período de 10-14 dias. Para os casos em que a profilaxia da ITU está indicada, preferem-se os quimioterápicos, entre eles a nitrofurantoína, evitando utilizá-la no final da gravidez, face aos riscos inerentes da hiperbilirrubinemia neonatal.

## Referências

1. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):7-22.
2. Schieve LA, Handler A, Hershov R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health.* 1994;84(3):405-10.
3. McDermott S, Callaghan W, Szejbka L, Mann H, Daguise V. Urinary tract infections during pregnancy and mental retardation and developmental delay. *Obstet Gynecol.* 2000;96(1):113-9.
4. Duarte G, Quintana SM, El Beitune P, Marcolin AC, Cunha SP. Infecções gênito-urinárias na gravidez. In: Alves Filho N, Corrêa MD, Alves Jr JMS, Corrêa Jr MD, editores. *Perinatologia básica.* 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 129-41.
5. Duarte G. Diagnóstico e condutas nas infecções ginecológicas e obstétricas. 2a ed. Ribeirão Preto: FUNPEC; 2004.
6. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(4):273-6.

7. Nowicki B. Urinary tract infection in pregnant women: old dogmas and current concepts regarding pathogenesis. *Curr Infect Dis Rep.* 2002;4(6):529-35.
8. Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28(3):581-91.
9. Roos V, Nielsen EM, Klemm P. Asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strains: adhesins, growth and competition. *FEMS Microbiol Lett.* 2006;262(1):22-30.
10. Nicolle LE; AMMI Canada Guidelines Committee. Complicated urinary tract infection in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(6):349-60.
11. Duarte G, Marcolin AC, Gonçalves CV, Quintana SM, Berezowski AT, Nogueira AA, et al. Infecção urinária na gravidez: análise dos métodos para diagnóstico e do tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2002;24(7):471-7.
12. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med.* 2007;4(12):e329.
13. Neal DE Jr. Complicated urinary tract infections. *Urol Clin North Am.* 2008;35(1):13-22.
14. Rustveld LO, Kelsey SF, Sharma R. Association between maternal infections and preeclampsia: a systematic review of epidemiologic studies. *Matern Child Health J.* 2008;12(2):223-42.
15. Le J, Briggs GG, McKeown A, Bustillo G. Urinary tract infections during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2004;38(10):1692-701.
16. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989;73(4):576-82.
17. Polivka BJ, Nickel JT, Wilkins JR 3rd. Urinary tract infection during pregnancy: a risk factor for cerebral palsy? *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1997;26(4):405-13.
18. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, De Santolo A, Acciano S. Obstetric risk factors for periventricular leukomalacia among preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(8):865-71.
19. McDermott S, Daguise V, Mann H, Szejbka L, Callaghan W. Perinatal risk for mortality and mental retardation associated with maternal urinary-tract infections. *J Fam Pract.* 2001;50(5):433-7.
20. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28 Suppl 1:S42-8.
21. Kass EH. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Ann Int Med.* 1962;56(1):46-53.
22. Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(3):439-50.
23. Gratacós E, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis.* 1994;169(6):1390-2.
24. Pastore LM, Savitz DA, Thorp JM Jr. Predictors of urinary tract infection at the first prenatal visit. *Epidemiology.* 1999;10(3):282-7.
25. Fatima N, Ishrat S. Frequency and risk factors of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006;16(4):273-5.
26. Thurman AR, Steed LL, Hulsey T, Soper DE. Bacteriuria in pregnant women with sickle cell trait. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1366-70.
27. Fakhoury GF, Daikoku NH, Parikh AR. Management of severe hemorrhagic cystitis in pregnancy. A report of two cases. *J Reprod Med.* 1994;39(6):485-8.
28. McNair RD, MacDonald SR, Dooley SL, Peterson LR. Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1076-9.
29. Bánhidly F, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Maternal urinary tract infection and related drug treatments during pregnancy and risk of congenital abnormalities in the offspring. *BJOG.* 2006;113(12):1465-71.
30. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD002256.
31. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD000490.
32. Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(6):1336-9.
33. Cimolai N, Cimolai T. Nitrofurantoin and pregnancy. *CMAJ.* 2007;176(13):1860-1.
34. Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, Chabrolle JP, Lahary A, Poinot J. Hemolytic anemia in a newborn after maternal treatment with nitrofurantoin at the end of pregnancy. *Arch Pediatr.* 2000;7(7):745-7.
35. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(7):783-7.