

Review Article/Artigo de Revisão

Urinary tract infections in pregnancy - diagnosis, treatment and prevention

Infecções urinárias e gravidez - diagnóstico, terapêutica e prevenção

Ana Figueiredo*, Guida Gomes*, Ana Campos**

Maternidade Dr. Alfredo da Costa - Centro Hospitalar de Lisboa Central

ABSTRACT

Objectives: Literature review of classification, epidemiology, pathophysiology, microbiology, clinical presentation, diagnosis, complications, treatment and prevention of urinary tract infections (UTI) in pregnancy.

Data Sources and Review Methods: Bibliographic research in Medline, through PubMed and Medscape, of systematic reviews, observational studies, clinical guidelines, meta-analyses and randomized controlled trials published between January 1992 and December 2010.

Results: Asymptomatic bacteriuria occurs in 2 to 10% of pregnant women, 30% of which will develop acute pyelonephritis if left untreated. Treatment of asymptomatic bacteriuria has been shown to reduce the risk of pyelonephritis in pregnancy. Therefore, screening and treatment of this form of UTI has become a standard of obstetrical care, although the ideal duration of the treatment is still controverse. Acute pyelonephritis is one of the most common medical complications of pregnancy and may be associated with maternal, obstetric and perinatal complications. There is no clear consensus in the literature regarding antibiotic choice or duration of therapy for symptomatic UTI. Increasing antibiotic resistance complicates the choice of empirical regimens and local resistance rates need to be taken into account when deciding the therapy. Considering the high rate of recurrence of UTI during pregnancy, prophylactic measures need to be taken in pregnant women who have already experienced UTI during their current pregnancy.

Conclusions: Although UTI is a generally benign condition in non-pregnant women, it may be a potentially serious complication during pregnancy. Early diagnosis and treatment of UTI during pregnancy are mandatory and can prevent severe maternal and perinatal complications.

Keywords: Complicações infecciosas na gravidez; Infecções urinárias; Bacteriúria; Pielonefrite

INTRODUÇÃO

As infecções urinárias (IU) representam as infecções bacterianas mais frequentes da gravidez.¹ Complicam cer-

ca de 20% das gestações e são responsáveis por 10% dos internamentos durante a gravidez.²

Apesar de relativamente benignas na mulher não grávida, as infecções urinárias constituem uma complicação potencialmente grave durante a gravidez, estando associadas a morbimortalidade materna e perinatal significativas. Assim sendo, o diagnóstico precoce e o tratamento atempado

* Interna de Internato Médico Ginecologia/Obstetrícia

** Directora de Serviço de Obstetrícia

das infecções urinárias sintomáticas (cistite aguda e pielonefrite aguda) e da bacteriúria assintomática na grávida são mandatórios, podendo prevenir complicações graves.

O presente trabalho tem por objectivo fazer uma revisão da classificação, epidemiologia, fisiopatologia, etiologia, manifestações clínicas, diagnóstico, complicações, terapêutica e prevenção das IU na gravidez, com base numa avaliação crítica da literatura actual.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica por dois dos autores na *Medline*, via plataformas *Pubmed* e *Medscape*, de artigos de revisão sistemática, estudos observacionais, *guidelines*, meta-análises e ensaios clínicos aleatorizados e controlados publicados de Janeiro de 1992 até Dezembro de 2010. Foram admitidos na pesquisa os artigos redigidos em português, inglês, espanhol e francês, tendo sido utilizadas as seguintes palavras-chave (lista de descritores médicos MeSH): *Infectious pregnancy complications, Urinary tract infections, Bacteriuria e Pyelonephritis*.

Da pesquisa efectuada foram identificados 344 artigos. Destes, foram excluídos 313 por não cumprirem os critérios de inclusão, se encontrarem repetidos ou por não estarem acessíveis para leitura completa. Foram incluídos neste estudo 31 artigos.

RESULTADOS

Definição e Classificação

Durante a gravidez todas as infecções urinárias devem ser encaradas como complicadas,³ classificando-se em assintomáticas e sintomáticas. A bacteriúria assintomática é definida como a presença de uma bacteriúria significativa na ausência de qualquer sintomatologia. Por sua vez, as IU sintomáticas incluem as infecções do aparelho urinário inferior (cistite aguda) e superior (pielonefrite aguda). A cistite aguda é caracterizada por bacteriúria significativa com invasão concomitante da mucosa vesical, ao passo que na pielonefrite aguda coexiste infecção do parênquima renal e sistema pielocalicial.¹

A bacteriúria assintomática é a entidade clínica mais frequente (2-10%), seguida da cistite aguda (1-1,5%) e da pielonefrite aguda (0,5-2%).¹

Fisiopatologia

Durante muitos anos a gravidez foi vista como factor predisponente a todas as formas de IU.³ Hoje sabe-se que, por si só, a gravidez não é responsável por maior incidência de

infecções urinárias. Contudo, as profundas modificações anatómicas e fisiológicas que o aparelho urinário sofre durante a gravidez predispoem ao desenvolvimento de infecções urinárias sintomáticas em mulheres com bacteriúria assintomática.⁴ Assim sendo, a gravidez constitui um dos principais factores de risco para IU sintomáticas.²

De entre as modificações anatomo-fisiológicas do aparelho urinário que ocorrem durante a gravidez salientam-se:¹⁻⁴

- Dilatação pielocalicial e ureteral (mais evidente à direita) – ocorre precocemente (às 12 semanas) e resulta da compressão extrínseca dos ureteres (condicionada pela dextrorotação uterina e pela dilatação do complexo venoso ovárico no ligamento infundíbulo-pélvico) aliada a uma diminuição da actividade peristáltica ureteral decorrente da actividade da progesterona.
- Refluxo vesico-ureteral – um dos principais factores responsáveis pela elevada prevalência de pielonefrites na grávida.
- Diminuição do tónus vesical e esvaziamento incompleto da bexiga – que favorecem a estase urinária.
- Diminuição da actividade antibacteriana da urina subsequente a um incremento da osmolaridade urinária (por aumento da excreção renal de glicose, aminoácidos e produtos de degradação hormonal) e do pH urinário.
- Hiperestrogenismo – que favorece a adesão ao urotélio de certas estirpes de *E.coli* portadoras de adesinas tipo 1.

Etiologia

Tal como na mulher não grávida, a maior parte das IU na grávida são causadas por bactérias comensais da flora perineal e periuretral, através de uma via de infecção ascendente.

A *Escherichia coli* é o agente etiológico mais comum, sendo responsável por 70-80% dos casos.³ Outros aeróbios gram negativos podem também ser causa de IU durante a gravidez: *Klebsiella pneumoniae* (6-7,5%), *Proteus mirabilis* (3-5,5%), *Enterococcus* e *Enterobacter*.

Apesar da sua baixa prevalência, as bactérias gram positivas podem também causar infecções urinárias na grávida, destacando-se o *Staphylococcus saprophyticus* e o *Streptococcus agalactiae* ou Streptococo do grupo B. É de salientar que, durante a gravidez, a bacteriúria a Streptococo do grupo B (mesmo que não significativa) está associada a inúmeras complicações: ruptura prematura pré-termo de membranas, parto pré-termo e sépsis neonatal precoce. Desta forma, todas as mulheres com bacteriúria a Streptococo do grupo B durante a gravidez devem ser tratadas no momento do diag-

nóstico, bem como submetidas a antibioterapia profiláctica intraparto, de forma a prevenir a infecção neonatal.¹

Microorganismos anaeróbios, fungos e micoplasmas constituem agentes etiológicos muito raros na grávida.

BACTERIÚRIA ASSINTOMÁTICA

Definição e Epidemiologia

Como já foi anteriormente referido, define-se bacteriúria assintomática como a presença de bacteriúria significativa (isolamento de pelo menos 10^5 unidades formadoras de colónias (UFC) por mL da mesma estirpe bacteriana numa amostra única de urina) na ausência de qualquer sintomatologia urinária.

A bacteriúria assintomática atinge 2-10% das mulheres grávidas,¹ sendo mais prevalente em mulheres múltiparas, com idade avançada, de etnia negra, com baixo nível sócio-económico, fumadoras ou com comorbilidades [hemoglobinopatias, anemia, Diabetes mellitus (DM)], anomalias congénitas do aparelho urinário ou cálculos renais.²⁻⁴

Importância do Problema

Caso não sejam tratadas, 40% das grávidas com bacteriúria assintomática desenvolvem sintomas de IU e 25-30% pielonefrite aguda.

Numa meta-análise recente (*Cochrane* 2007)⁵ de 14 ensaios clínicos controlados e aleatorizados verificou-se que o tratamento da bacteriúria assintomática reduz significativamente (em cerca de 75%) o risco de pielonefrite aguda (risco relativo (RR) 0,23; IC 95% 0,13-0,41) e de recém-nascidos de baixo peso ao nascer (RR 0,66; IC 95% 0,49-0,89). Não existe, contudo, evidência científica que suporte a associação entre bacteriúria assintomática e outros desfechos adversos da gravidez (parto pré-termo, pré-eclâmpsia e morte fetal).²

Rastreio da Bacteriúria Assintomática

Uma vez que os testes rápidos de urina têm uma baixa acuidade para o diagnóstico da bacteriúria assintomática,⁶ a urocultura continua a ser o exame *gold standard* para o diagnóstico deste tipo de IU.

As *guidelines* publicadas em 2008 pela *United States Preventive Services Task Force* (USPTF) recomendam o rastreio da bacteriúria assintomática com urocultura a todas as mulheres grávidas entre as 12 e as 16 semanas de gestação (recomendação de nível A).⁷ Não existe consenso na literatura quanto ao benefício de repetir o rastreio após o primeiro trimestre. Contudo, dois estudos prospectivos recentes^{8,9} concluíram que deverá ser realizada uma uro-

cultura em cada trimestre da gravidez, de forma a aumentar a taxa de detecção da bacteriúria assintomática. Se existirem factores de risco associados (hemoglobinopatias, DM, nefrolitíase) o rastreio deverá ser mensal.

Tratamento

A antibioterapia deve ser dirigida [tendo em conta o teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA)] e de curta duração.

Contudo, a duração ideal do tratamento não é consensual (toma única vs 3-7 dias). Segundo alguns autores, a terapêutica com toma única poderá não ser tão eficaz na grávida, uma vez que 25-50% das grávidas com bacteriúria assintomática têm envolvimento renal silencioso.⁴ Por outro lado, sabe-se que o uso de regimes prolongados está associado a maior incidência de efeitos secundários e que a taxa de recorrência de bacteriúria (20-30%) é independente da duração da terapêutica.

Uma revisão da *Cochrane* publicada em 1998 e actualizada em Outubro de 2006¹⁰ procurou avaliar a eficácia de diferentes durações de tratamento na erradicação da bacteriúria assintomática da gravidez. Os autores concluíram que não existe evidência científica suficiente para determinar se as terapêuticas antibióticas em dose única ou em esquemas mais prolongados (tradicionalmente de 7 dias) têm igual eficácia no tratamento da bacteriúria assintomática nas grávidas. No entanto, esta meta-análise tem um valor limitado devido à heterogeneidade dos estudos incluídos.

Em Fevereiro de 2009, a OMS publicou os resultados de um ensaio clínico multicêntrico, duplamente cego, aleatorizado e controlado com placebo, realizado em quatro países (Argentina, Filipinas, Tailândia e Vietname).¹¹ Este estudo foi desenhado com o objectivo de avaliar a eficácia da terapêutica de um único dia com nitrofurantoína (100 mg bid) quando comparada com o tratamento tradicional de sete dias (100 mg bid) na erradicação da bacteriúria assintomática na gravidez. Os autores concluíram que o regime terapêutico de um dia de tratamento com nitrofurantoína é significativamente menos eficaz que o regime de sete dias a atingir uma cura bacteriológica [com taxas de cura bacteriológica de respectivamente 75,7% e 86,2% e uma diferença de taxa de cura de -10,5%; IC 95% (-16,1 a -4,9%)].

Em Setembro de 2009, *Estebanez et al*¹² publicaram um estudo aleatorizado, prospectivo e não-cego, que foi desenhado com o objectivo de comparar a eficácia da terapêutica com dose única (3g) de fosfomicina com o regime clássico de amoxicilina-clavulanato (500/125 mg de 8/8h) durante 7 dias no tratamento da bacteriúria assintomática durante a gravidez. Os autores concluíram que ambos os regimes terapêuticos são igualmente eficazes, apresentando uma taxa de

erradicação superior a 80% ($p=0,720$). No entanto, quando comparada com a terapêutica com amoxicilina-clavulanato, a fosfomicina teve menor taxa de reinfecção ($p=0,045$), menos efeitos secundários ($p=0,008$) e melhor *compliance* à terapêutica ($p=0,076$). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que diz respeito ao desenvolvimento de IU sintomáticas ($p=0,257$), à taxa de recorrência ($p=0,96$) e à taxa de persistência ($p=0,39$). Estas conclusões são corroboradas por outros estudos publicados anteriormente^{13,14} que confirmam a segurança e eficácia da fosfomicina em toma única no tratamento da bacteriúria assintomática durante a gravidez.

CISTITE AGUDA

Definição e Epidemiologia

A cistite aguda é uma infecção urinária sintomática pouco prevalente durante a gravidez (1-1,5%).³ Caracteriza-se pela ocorrência de tenesmo vesical, sensação de peso/dor no hipogastro, disúria, polaquiúria, frequência e urgência miccional, habitualmente sem febre ou compromisso do estado geral. Embora a cistite aguda possa causar contractilidade uterina, não existe evidência de que esteja associada a parto pré-termo.²

Diagnóstico

A urocultura é o exame complementar *gold standard* para o diagnóstico de IU, sendo considerada positiva em casos sintomáticos quando se isolam $\geq 10^3$ UCF/mL numa amostra de urina do jacto médio.¹⁵ Contudo, tendo em conta a morosidade deste exame e a necessidade de instituição imediata de antibioterapia nas grávidas, a decisão de iniciar ou não terapêutica deve depender dos testes rápidos de urina (tira reactiva ou urina II com sedimento urinário), que permitem fazer uma análise imediata de vários elementos da urina.

Os parâmetros mais úteis para o diagnóstico da cistite aguda são a leucocitúria e a presença ou não de nitritos.

A leucocitúria constitui o melhor indicador de bacteriúria. Contudo, apesar de ter um elevado valor preditivo negativo (97-99%), o seu valor preditivo positivo é variável (19-88%)^{15,16}, já que a presença de leucocitúria traduz apenas a existência de uma inflamação, podendo ser o resultado de uma contaminação da urina por vulvovaginites ou uretrites. Desta forma, enquanto que na ausência de leucocitúria não está indicada a instituição de antibioterapia, na presença de leucocitúria é mandatória a exclusão de uma infecção do aparelho genital inferior.

Os nitritos são produzidos por bactérias redutoras dos nitratos da dieta. A presença de nitritos tem uma elevada especificidade (85-99%) e um elevado valor preditivo positivo (94%) para IU, embora tenha uma baixa sensibilidade (45-60%).¹⁵⁻¹⁷ Os falsos positivos podem surgir em casos de urina concentrada ou contaminada por bactérias vaginais. Falsos negativos podem ser o resultado de uma ausência de nitratos da dieta, de urina diluída (subsequente, por exemplo, a terapêutica com diuréticos) ou de IU causada por bactérias não redutoras de nitratos (*Staphylococcus*, *Enterococcus* ou *Pseudomonas*).¹⁵

Tratamento

Não existe consenso na literatura sobre a escolha do antibiótico ou a duração da terapêutica, pelo que a prática clínica é guiada pelos padrões de sensibilidade / resistência locais e não pela evidência fornecida por ensaios clínicos.¹

A antibioterapia empírica deve ser de curta duração (3-7 dias), devendo recorrer-se a um antibiótico que reúna as seguintes características: máxima eficácia, actividade contra a maioria dos patogéneos provavelmente envolvidos, baixa taxa de resistências na população em causa e bom perfil de segurança materno-fetal.

No Quadro I encontram-se sistematizados os resultados

Quadro I – Sensibilidade antimicrobiana das estirpes de <i>E. coli</i> em Portugal		
	Baleiras C. et al (1994) n=182 ⁴	Kahlmeter G. (2003) n=86 ¹⁸
Ampicilina / Amoxicilina	50%	70,2%
Amoxicilina + Ác. Clavulânico	-	96,6%
Quinolonas	-	97,7%
Cotrimoxazol	77%	85,9%
Fosfomicina	-	99,3%
Nitrofurantoína	92%	98,8%

Fármaco	Posologia	Categoria FDA
Terapêuticas de 1ª linha		
Amoxicilina + Ác. clavulânico	500/125 mg 8/8h – 7 dias	B
Amoxicilina + Ác. clavulânico	875/125 mg 12/12h – 7 dias	B
Cefuroxima	250 mg 12/12h – 7 dias	B
Cefixima	400 mg/dia – 7 dias	B
Cefradina	500 mg de 6/6h – 7 dias	B
Fosfomicina	3 g em toma única	B
Terapêuticas alternativas		
Nitrofurantoína	100 mg 6/6h – 7 dias	B
Cotrimoxazol	160/800 mg 12/12h – 7 dias	B
Aminoglicosídeos, quinolonas	-	C

de dois estudos^{4,18} desenhados com o objectivo de avaliar o padrão de sensibilidade da *E. coli* em Portugal. Apesar de apenas um (*Baleiras C et al 2008*) ser realizado em mulheres grávidas, não existe evidência de que a sensibilidade dos microrganismos seja diferente nas mulheres grávidas e não grávidas. Como se pode constatar, existe uma elevada taxa de resistências aos β-lactâmicos isolados (ampicilina, amoxicilina), pelo que o seu uso está contraindicado na antibioterapia empírica das IU na gravidez. Em contrapartida, verifica-se uma elevada taxa de sensibilidade das estirpes de *E. coli* à amoxicilina-ácido clavulânico (96,6%), fosfomicina (99,3%) e nitrofurantoína (92-98,8%). A sensibilidade da *E. coli* ao cotrimoxazol é mais baixa, com taxas que rondam os 77-85,9%.

Tendo em conta os padrões de resistência e a segurança materno-fetal, constituem antibióticos de 1ª linha para tratamento de IU na grávida (Quadro II): amoxicilina-ácido clavulânico, cefalosporinas (cefuroxima, cefixima) e fosfomicina. A nitrofurantoína, o cotrimoxazol, os aminoglicosídeos e as quinolonas constituem terapêuticas de 2ª linha

Breve referência ao uso de antibióticos na gravidez

Os β-lactâmicos (incluindo as penicilinas e as cefalosporinas) são os únicos antibióticos cuja inocuidade fetal está comprovada.

A *fosfomicina* [categoria B da *Food and Drug Administration* (FDA)] é um antibiótico clássico que, nos últimos anos, tem vindo a despertar grande interesse na comunidade cientí-

fica devido às propriedades únicas que o tornam num fármaco de 1ª linha para o tratamento das infecções urinárias:¹²⁻¹⁴

- Baixa prevalência de estirpes de *E. coli* resistentes a este antibiótico (<1%);
- Baixa probabilidade de emergirem resistências (uma vez que a resistência é adquirida por mutações cromosómicas que não se propagam facilmente);
- Elevada eficácia (atinge elevadas e estáveis concentrações na urina, apresentando uma actividade bactericida rápida e de largo espectro);
- Seguro na gravidez;
- Bem tolerado (baixa incidência de efeitos secundários);
- Mais barato;
- Ótima *compliance*;
- Baixo risco de vulvovaginite (<2%) por alteração da flora vaginal.

A *nitrofurantoína* (categoria B da FDA) pode ser utilizada com segurança na mulher grávida, embora possa, teoricamente, causar anemia hemolítica do feto ou recém-nascido se usada no final da gravidez (particularmente nos fetos com deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase).¹⁹

O *cotrimoxazol* (trimetropim-sulfamatoxazol) é um fármaco de categoria C da FDA. O trimetropim é um antagonista do ácido fólico que deve ser evitado no 1º trimestre uma vez que o seu uso tem sido associado a defeitos do tubo neural e a malformações cardiovasculares.¹⁹ As sulfona-

midas devem ser evitadas após as 32 semanas de gestação devido ao risco associado de *kernicterus* (por competição com a bilirrubina para a ligação à albumina) e de anemia hemolítica do recém-nascido (nas situações de deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase).^{4,19}

Os aminoglicosídeos (categoria C da FDA) têm um risco teórico de ototoxicidade e nefrotoxicidade do feto, uma vez que atravessam a placenta.

As quinolonas (categoria C da FDA) constituem uma terapêutica de 2ª linha na grávida. Durante muitos anos o seu uso foi proscrito durante a gravidez devido ao risco de teratogenicidade e de lesões das cartilagens de crescimento demonstradas em estudos animais.²¹ Contudo, a evidência científica mais recente sugere que a exposição *in útero* às quinolonas não está associada a um risco aumentado de malformações major, disfunções musculoesqueléticas clinicamente significativas, abortos espontâneos, parto pré-termo, restrição do crescimento fetal, recém-nascidos de baixo peso ou perturbações pós-natais.¹⁹⁻²¹ Sendo assim, em casos de IU provocadas por microrganismos resistentes em que o uso de quinolonas é mandatório, há evidência de que os benefícios ultrapassam os riscos para o feto.²¹

PIELONEFRITE AGUDA

Definição e Epidemiologia

A pielonefrite aguda é a complicação médica grave mais comum da gravidez² e uma das causas mais frequentes de internamento na mulher grávida. Atinge 0,5 a 2% das grávidas,¹ acarretando um elevado risco materno e fetal.³

Manifestações Clínicas

Em 80-90% dos casos a pielonefrite aguda ocorre no 2º e 3º trimestres de gestação, com excepção das grávidas diabéticas, em que pode ser mais precoce.² Num estudo retrospectivo²² que incluiu 24000 grávidas, verificou-se que 7% das pielonefrites agudas ocorrem no 1º trimestre, 67% no 2º e 3º trimestres, 8% intraparto e 19% no puerpério.

O risco de pielonefrite aguda está significativamente aumentado nas mulheres mais novas e nas nulíparas.²³

Em cerca de metade dos casos a pielonefrite é unilateral direita (devido à dextrorotação uterina), em 25% unilateral esquerda e em 25% bilateral.²

Caracteriza-se por início abrupto de febre, calafrios, lombalgia (uni ou bilateral), anorexia, náuseas, vômitos, cefaleias, com ou sem sintomas sugestivos de cistite aguda. Ao exame objectivo constata-se habitualmente dor à percussão em um ou ambos ângulos costovertebrais (sinal de Murphy renal).²

Diagnóstico

A abordagem diagnóstica da pielonefrite aguda na grávida requer a realização dos seguintes exames complementares de diagnóstico: Urina II, urocultura com TSA, hemograma, PCR, ionograma, ureia e creatinina (para avaliar a repercussão da infecção na função renal) e hemocultura se a temperatura axilar for superior a 39 °C (uma vez que 15-20% das grávidas com pielonefrite aguda apresentam bacteriemia^{2,3}). A ecografia renal pode ser importante para excluir factores predisponentes, como cálculos renais ou dilatação pielocalicial patológica. Deverá ser solicitada durante a gravidez nos casos de IU de repetição, falha de resposta após 72h de antibioterapia e perante IU provocadas por agentes microbianos pouco comuns.³

Complicações

A pielonefrite aguda está associada a potenciais complicações maternas, obstétricas e perinatais.

As complicações maternas são secundárias à lesão tecidual provocada por endotoxinas bacterianas.³ Uma em cada cinco grávidas com pielonefrite aguda desenvolve uma disfunção multiorgânica secundária a um síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS) que, caso não seja adequada e atempadamente tratado, pode evoluir para choque séptico. A urosépsis é a principal causa de choque séptico durante a gravidez. De entre as complicações maternas associadas à pielonefrite aguda na gravidez salientam-se:¹⁻³

- Insuficiência renal – ocorre em 5% das grávidas e é habitualmente transitória, embora deva ser reconhecida para se evitar o uso de fármacos nefrotóxicos.
- Insuficiência respiratória aguda – 1 a 2% das grávidas com pielonefrite desenvolve vários graus de insuficiência respiratória resultante da lesão da membrana alvéolo-capilar provocada pelas endotoxinas, que leva a um aumento da permeabilidade vascular e a edema pulmonar. O quadro pode ser agravado pela hiperhidratação e pelo uso de tocolíticos, frequentemente utilizados na prevenção do parto-pré termo. Em algumas mulheres a lesão pulmonar é tão grave que causa um síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS).
- Anemia aguda (30%) – secundária à hemólise induzida pelas endotoxinas.
- Complicações locais (obstrução renal, abscesso / fleimão renal ou perirenal) – são raras.

*Mazor-Dray et al*²⁴ publicaram em 2009 um estudo populacional retrospectivo, desenhado com o objectivo de avaliar se existe associação entre a ocorrência de infecções urinárias sintomáticas durante a gravidez (mesmo após instituição de antibioterapia) e diversos outcomes maternos e

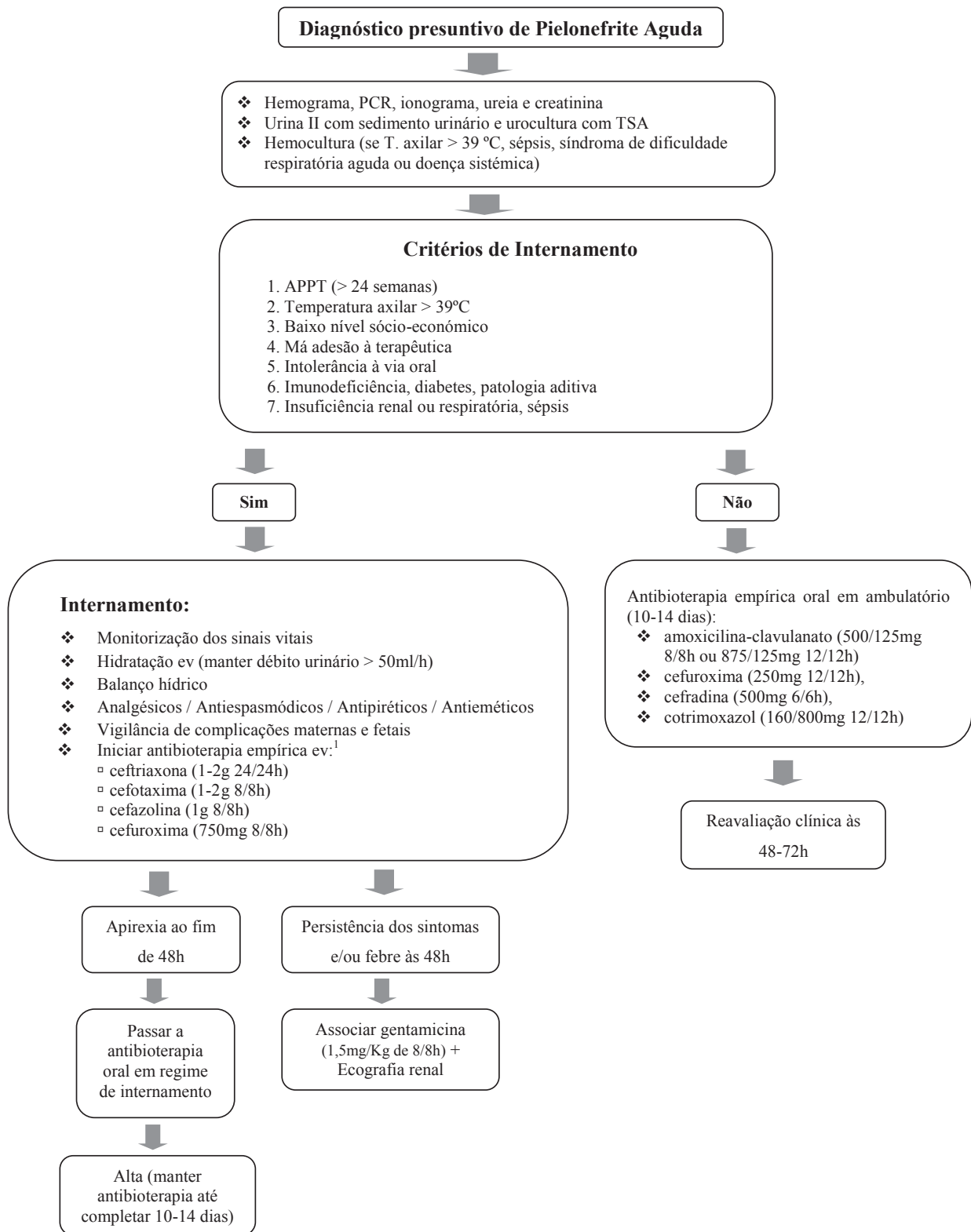


Figura 1 – Abordagem terapêutica da Pielonefrite Aguda na mulher grávida

perinatais. Os autores concluíram que as IU sintomáticas durante a gravidez são um factor de risco independente para parto pré-termo ($p < 0,001$) e restrição de crescimento fetal ($p < 0,001$). Por outro lado, as grávidas com IU têm taxas significativamente maiores de ruptura prematura pré-termo de membranas ($p < 0,001$), corioamnionite ($p < 0,001$) e cesariana ($p < 0,001$). Outra das conclusões deste estudo foi a associação estatisticamente significativa encontrada entre IU e pré-eclâmpsia (PE) (OR ajustado para idade materna e paridade=1,3; $p < 0,001$). Contudo, os autores referem que esta associação poderá não ser causal. Embora a infecção urinária possa causar uma lesão arterial do sistema útero-placentar que pode estar na origem das perturbações hipertensivas da gravidez, existem outras explicações para esta associação, extensamente exploradas noutros estudos.²⁵ A associação entre IU e PE poderá ser real mas devido a factores de confundimento que estão na origem de ambas as condições. Uma doença renal prévia, por exemplo, pode predispor simultaneamente as mulheres para IU e PE, confundindo a relação entre estas duas entidades. Em alternativa, a associação entre IU e PE pode ser falsa, resultando de um maior diagnóstico de IU em gravidezes complicadas por PE que, ao serem consideradas de risco, são submetidas a uma vigilância obstétrica mais apertada.

No que diz respeito às complicações perinatais, não existe nenhuma revisão sistemática publicada que avalie a associação entre pielonefrite aguda e os *outcomes* perinatais. No entanto, no estudo acima referido²⁴, as IU sintomáticas não se associaram a maior mortalidade perinatal.

Tratamento

Na Figura 1 está sistematizada a abordagem terapêutica da pielonefrite aguda na mulher grávida. Numa fase inicial, a abordagem deve incluir: monitorização dos sinais vitais (incluindo débito urinário), hidratação *ev*, administração de analgésicos e/ou antiespasmódicos (para controlo das queixas algicas), antieméticos e antipiréticos.²⁻⁴

Após colheita de urina para urocultura deve iniciar-se antibioterapia empírica parentérica.² As grávidas que não apresentam critérios de internamento podem ser tratadas com antibioterapia oral em regime de ambulatório durante 10-14 dias, desde que seja realizada uma reavaliação clínica e laboratorial 48-72h após o início da terapêutica.² Nas grávidas que apresentam critérios de internamento a antibioterapia parentérica deve ser mantida até 48h de apirexia, após o que se deverá realizar, em regime de internamento, a transição para terapêutica oral.^{1,3}

Existem poucos estudos na literatura que comparam a eficácia dos diferentes regimes antibióticos na pielonefrite

durante a gravidez. Em 1998 *Wing et al*²⁶ publicaram os resultados de um estudo aleatorizado desenhado com o objectivo de comparar a eficácia de três regimes antibióticos (ampicilina e gentamicina *ev*, cefazolina *ev* e ceftriaxona IM) no tratamento da pielonefrite aguda em mulheres grávidas antes das 24 semanas. Os autores concluíram que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os três esquemas terapêuticos no que diz respeito a eficácia, resposta clínica, idade gestacional no parto, peso ao nascer e índices de apgar. Tendo em conta que a terapêutica com ceftriaxona é mais barata e pode ser feita em regime de ambulatório (toma única diária), os autores referem que este antibiótico oferece a melhor relação custo-benefício, sem compromisso da segurança materna ou perinatal. Numa revisão sistemática da *Cochrane*²⁷ realizada em 2003 para determinar que regime terapêutico é mais eficaz no tratamento de IU sintomáticas durante a gravidez, os autores não encontraram diferenças significativas entre os vários regimes antibióticos no que diz respeito à taxa de cura, infecção recorrente, incidência de parto pré-termo e de ruptura prematura pré-termo de membranas, admissão a uma unidade de cuidados intensivos neonatais, necessidade de alterar antibiótico e incidência de febre prolongada. Os autores concluem que não é possível, com base na evidência existente, estabelecer recomendações fiáveis sobre a melhor classe de antibióticos, via de administração ou duração da antibioterapia para tratar IU sintomáticas durante a gravidez. Uma meta-análise publicada recentemente (*Masson et al 2009*)²⁸ corrobora estes dados.

95% das grávidas ficam apiréticas ao fim de 48-72h após o início da terapêutica.²³ No caso de não se verificar melhoria clínica ao fim deste período é mandatório:

- Considerar infecção por microrganismo resistente e adicionar ao regime terapêutico gentamicina (3-5mg/Kg/dia *ev* – 3 doses diárias ou toma única diária),²
- Excluir nefrolitíase, anomalia estrutural do aparelho urinário e/ou complicações locais da infecção renal através da realização de ecografia renal e, eventualmente, de TAC abdomino-pélvica, radiografia abdominal, pielografia endovenosa ou urografia por RMN.^{2,4}

Follow-up das Infecções Urinárias na Gravidez

Todas as grávidas submetidas a antibioterapia por infecção urinária (assintomática ou sintomática) durante a gravidez devem realizar urocultura uma semana após completar terapêutica para controlo da eficácia do regime antibiótico instituído.^{3,4}

As grávidas com pielonefrite aguda ou duas ou mais infecções do aparelho urinário inferior devem realizar urocultura mensal para diagnóstico de reinfeção e estudo urológico três a seis meses após o parto.^{3,4}

Prevenção das Infecções Urinárias na Gravidez

Após um episódio de pielonefrite aguda 30-40% das grávidas desenvolvem uma infecção recorrente (28% bacteriúria assintomática recorrente; 10% pielonefrite aguda recorrente)². Podem considerar-se dois tipos de recorrência:

1. Recidiva – infecção recorrente causada pelo mesmo microrganismo, que ocorre nas primeiras seis semanas após o término da terapêutica.
2. Reinfecção – infecção recorrente causada por um microrganismo diferente e que ocorre mais de seis semanas após a erradicação da infecção inicial.

A profilaxia das IU durante a gravidez engloba medidas não farmacológicas e farmacológicas.

Medidas não farmacológicas

De entre as medidas não farmacológicas destaca-se o reforço hídrico e as medidas de higiene, nomeadamente a micção frequente e a micção após as relações sexuais.

Medidas farmacológicas

As medidas farmacológicas incluem a antibioterapia profiláctica e a utilização de suplementos dietéticos.

A antibioterapia profiláctica / supressiva deve ser instituída após um episódio de pielonefrite aguda ou, após dois ou mais episódios de bacteriúria assintomática ou, cistite aguda. A nitrofurantoína é o fármaco de eleição (100 mg/dia, per os, ao deitar), devendo ser administrada durante toda a gravidez (excepto entre a 37-38^a semana e o parto) e até seis semanas após o parto. Outros regimes antibióticos profilácticos alternativos incluem: amoxicilina (500 mg/dia), amoxicilina-clavulanato (500/125 mg/dia) e trimetopim-sulfametoxazol (160/800 mg/dia). A quimioprofilaxia após um episódio de pielonefrite aguda reduz a recorrência de bacteriúria a 8%.³

Recentemente tem havido um interesse crescente na utilização de suplementos dietéticos para prevenção das IU. A vitamina C e o arando são dois dos suplementos mais estudados e que já foram alvo de ensaios clínicos controlados e aleatorizados.

Em 2007 *Ochoa-Brust et al*²⁹ publicaram os resultados de um ensaio clínico aleatorizado, desenhado para avaliar o papel da vitamina C na prevenção das IU em grávidas com elevada incidência desta infecção. Os autores concluíram que a administração diária de 100mg de vitamina C a partir das 12 semanas de gestação parece reduzir significativamente (OR=0,35; p=0,03) o número de IU na gravidez em populações com elevada incidência de IU.

O arando também tem sido extensamente estudado como terapêutica profiláctica das infecções urinárias. Em-

bora o seu mecanismo de acção não esteja completamente esclarecido, há evidência de que as proantocianidinas e as tininas deste fruto possam inibir a adesão da *E. coli* às células do urotélio. Um ensaio clínico aleatorizado e controlado publicado em 2008³⁰ (n=188) foi o primeiro estudo realizado em grávidas que procurou avaliar o efeito da ingestão diária de sumo de arando na frequência das IU durante a gravidez. Embora não se tenha encontrado uma diferença significativa entre os grupos estudados (devido a pequena dimensão da amostra e à má adesão à terapêutica), os autores referem que o arando parece ter um efeito protector na prevenção das IU durante a gravidez (são, contudo, necessários mais estudos). Numa outra revisão sistemática da Cochrane publicada em 2008³¹ e que se baseou numa meta-análise de quatro ensaios clínicos aleatorizados e controlados de alta qualidade, os autores concluem que o arando reduz significativamente a incidência de IU sintomáticas (RR=0,66, 95% IC 0,47-0,92), embora estes dados digam respeito a mulheres não grávidas.

Conclusões

As infecções do aparelho urinário representam as infecções bacterianas mais frequentes da gravidez, estando associadas a morbilidade materna e perinatal significativas. Incluem a bacteriúria assintomática, a entidade clínica mais prevalente, e as infecções urinárias sintomáticas: cistite aguda e pielonefrite aguda. *A. E. coli* é o agente etiológico mais comum, sendo responsável por 70-80% dos casos.

A bacteriúria assintomática atinge 2-10% das mulheres grávidas, 30% das quais desenvolverão pielonefrite aguda se não forem tratadas. Uma vez que o tratamento desta forma de infecção urinária demonstrou reduzir a incidência de pielonefrite aguda durante a gravidez, está recomendado o rastreio e tratamento da bacteriúria assintomática a todas as mulheres grávidas, ainda que a duração ideal do tratamento seja controversa.

A pielonefrite aguda é uma das complicações médicas mais comuns da gravidez, estando associada a potenciais complicações maternas, obstétricas e perinatais.

Não existe consenso na literatura sobre a escolha do antibiótico ou a duração da terapêutica das infecções urinárias sintomáticas durante a gravidez. Contudo, tendo em conta a crescente resistência dos microrganismos aos antibióticos, a escolha do regime terapêutico deve ter em conta os padrões de sensibilidade / resistência locais.

Tendo em conta a elevada taxa de recorrências das infecções urinárias durante a gravidez, torna-se imprescindível a instituição de medidas profilácticas, farmacológicas e não farmacológicas, às grávidas com antecedentes de infecção urinária na gestação actual.

As autoras declaram não possuir conflitos de interesses ou financiamento do estudo.

BIBLIOGRAFIA

1. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008;38(S2):50-7.
2. Sheffield JS, Cunningham FG. Urinary Tract Infection in Women. *Obstet Gynecol* 2005;106:1085-92.
3. Duarte G, Marcolin AC, Quintana SM, Cavalli RC. Infecção Urinária na Gravidez. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30(2):93-100.
4. Baleiras C, Campos A, Lourenço I, Revez AI. Infecções Urinárias e Gravidez. *Acta Med Port* 1998;11(10):839-46.
5. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub2
6. Mignini L. Accuracy of diagnostic tests to detect asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113:346-352.
7. Kenneth L, Fajardo K. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the USPTF Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2008;149:W-20-24.
8. Tugrul S, Oral O, Kumru P, Kose D, Alkan A, Yildirim G. Evaluation and importance of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005;32:237-40.
9. McIsaac W, Carroll JC, Biringer A, Bernstein P, Lyons E, Low DE et al. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:20-4.
10. Villar J, Widmer M, Lydon-Rochelle M, Gülmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 1. Art. No.: CD000491. DOI: 10.1002/14651858.CD000491
11. Lumbiganon P, Villar J, Laopaiboon M, Widmer M, Thinkhamrop J, Carroli G. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;113:339-345.
12. Estebanez A, Pascual R, Gil V, Ortiz F, Santibáñez M, Pérez Barba C. Fosfomicin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin-clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1457-1464.
13. Reeves DS. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single-dose fosfomicin trometamol: a review. *Infection* 1992;20(Suppl 4):S13-6.
14. Bayrak Ö et al. Is single-dose fosfomicin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J* 2007;18(5):525-9.
15. Young J, Soper D. Urinalysis and urinary tract infection: update for clinicians. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001;9:249-255.
16. Devillé W, Yzermans JC, van Duijn NP et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urology* 2004;4.
17. Kodikara H, Seneviratne H, Kaluarachchi A, Corea E. Diagnostic accuracy of nitrite dipstick testing for the detection of bacteriuria of pregnancy. *Public Health* 2009;123:393-394.
18. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. The EGO-SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:69-76.
19. Lee M, Bozzo P, Einarson A, Koren G. Urinary tract infections in pregnancy. *Can Fam Physician* 2008;54:853-54.
20. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones-a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143(2):75-78.
21. Loebstein R et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicentres prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(6):1336-1339.
22. Gilstrap LC, Cunningham FG. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. *Obstet Gynecol* 1981;57:409-413.
23. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):18-23.
24. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(2):124-128.
25. Karmon A, Sheiner E. The relationship between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: causal, confounded or spurious? *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:479-81.
26. Wing DA, Hendershott CM, Debuque L, Millar LK. A randomized trial of three antibiotic regimens for the treatment of pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;92(2):249-253.
27. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD002256. DOI: 10.1002/14651858.CD002256.
28. Masson P, Matheson S, Webster A, Craig J. Meta-analysis in Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. *Infect Dis Clin N Am* 2009 Jun;23:355-85.
29. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Daily intake of 100mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:783-7.
30. Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. *The Journal of Urology* 2008;180:1367-1372.
31. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Ver* 2008;1:CD001321..