

# Pielonefrite

*Bruna Teixeira Marques<sup>1</sup>*

*Marina Martins de Carvalho<sup>1</sup>*

*Prof. Dr. Gustavo de Rezende Corrêa<sup>2</sup>*

**Resumo:** A pielonefrite é uma inflamação aguda ou crônica dos rins que geralmente começa no túbulo intersticial e depois se espalha para afetar os túbulos, cuja infecção ocorre por via hematogênica ou por via ascendente. Os agentes etiológicos dominantes são os bacilos Gram-negativos, que são habitantes normais do trato gastrointestinal. A pielonefrite crônica é um distúrbio no qual a inflamação túbulo-intersticial crônica e a cicatrização renal estão associadas com o envolvimento patológico dos cálices e da pelve, enquanto a pielonefrite aguda é uma inflamação supurativa aguda do rim causada por infecções bacterianas e algumas vezes virais. Como complicação da pielonefrite, podemos destacar o choque séptico, caracterizado por hipotensão sistêmica devido à redução do débito cardíaco ou pela redução efetiva do volume sanguíneo circulante. O quadro de choque pode ser dividido em estágio inicial não progressivo; estágio progressivo e estágio irreversível. Caso não haja a intervenção terapêutica necessária, o agravamento clínico quase inevitavelmente resulta em óbito.

**Abstract:** The pyelonephritis is an acute or chronic inflammation of the kidneys that usually begins in the interstitial tubule and then spreads to affect the tubules, where infection occurs via hematogenous or ascending route. The dominant etiological agents are Gramnegative bacilli, which are normal inhabitants of the gastrointestinal tract. Chronic pyelonephritis is a disorder in which tubulointerstitial inflammation and chronic renal scarring are associated with the pathological involvement of the calyces and pelvis, while the acute pyelonephritis is an acute suppurative inflammation of the kidney caused by bacterial infections and sometimes viral infections. As a complication of pyelonephritis, we can highlight the septic shock, characterized by systemic hypotension due to reduced cardiac output or the effective reduction of circulating blood volume. The shock frame can be divided into non-progressive early stage; progressive stage and irreversible

---

<sup>1</sup> Graduanda do 3º ano do curso de Medicina da Escola de Medicina Souza Marques, monitora da disciplina Iniciação à Prática Médica 1.

<sup>2</sup> Doutor em Neuroimunologia pela UFF e professor de Iniciação à Prática Médica 1 da Escola de Medicina Souza Marques.

stage. If there is not the required therapeutic intervention, clinical worsening almost inevitably results in death.

## **Pielonefrite**

A pielonefrite é uma inflamação aguda ou crônica ascendente dos rins, que geralmente começa no túbulo intersticial e depois se espalha para afetar outras estruturas, como o sistema colector e o interstício. Tanto a forma aguda quanto a crônica desta doença ocorrem em não diabéticos assim como diabéticos, sendo mais comuns nos diabéticos do que na população em geral, e uma vez afetados, os diabéticos tendem a ter um envolvimento mais grave. Como exemplo, um padrão especial de pielonefrite aguda, a papilite necrosante (ou necrose papilar) é muito mais prevalente nos diabéticos do que nos não diabéticos.

Os agentes etiológicos dominantes, responsáveis por mais de 85% dos casos de infecção do trato urinário, são os bacilos Gram-negativos que são habitantes normais do trato gastrointestinal. A *Escherichia coli* é a mais comum, seguida por *Proteus*, *Klebsiella* e *Enterobacter*. O *Streptococcus faecalis*, também de origem entérica, os *Staphylococcus* e praticamente qualquer outro tipo de agente bacteriano ou fúngico também podem causar infecção do trato urinário inferior e dos rins.

Existem 2 rotas pelas quais as bactérias podem alcançar os rins: por meio da corrente sanguínea (infecção hematogênica) e a partir do trato urinário inferior (infecção ascendente). A bexiga humana saudável e a urina da bexiga são estéreis; portanto, vários passos devem acontecer para que a infecção renal ocorra:

- O primeiro passo na infecção ascendente parece ser a colonização da uretra distal e do intróito (na mulher) pelo coliforme bacteriano. Esta colonização é influenciada pela capacidade da bactéria de aderir às células epiteliais da mucosa da uretra.
- Da uretra para a bexiga, os organismos entram durante a cateterização uretral ou outra instrumentação. A cateterização de longo prazo, em particular, carrega um risco de infecção. Na ausência de instrumentação, as infecções urinárias são muito mais comuns nas mulheres e isto foi atribuído, principalmente, ao menor comprimento da uretra feminina; as alterações hormonais que afetam a aderência das bactérias na mucosa e ao trauma uretral durante a relação sexual, ou uma combinação destes fatores.
- A obstrução do trato urinário e a estase da urina: geralmente, os organismos introduzidos na bexiga são eliminados pelo fluxo

contínuo do esvaziamento e pelos mecanismos antibacterianos. No entanto, a obstrução do fluxo de saída ou a disfunção da bexiga resultam em esvaziamento incompleto e volume residual de urina aumentado. Na presença de estase, as bactérias introduzidas na bexiga podem se multiplicar livremente sem serem lavadas ou destruídas. Consequentemente, a infecção do trato urinário é particularmente frequente entre pacientes com obstrução do trato urinário inferior, como pode ocorrer com a hipertrofia prostática benigna, os tumores e os cálculos ou com a disfunção neurogênica da bexiga causada pelo diabetes ou por injúria na medula espinhal.

- Refluxo vesicoureteral: embora a obstrução seja um importante fator predisponente na infecção ascendente, é a incompetência da válvula vesicoureteral que permite que as bactérias subam para o ureter até a pelve renal. Esta inserção ureteral normal na bexiga é uma válvula competente de mão única que evita o fluxo retrógrado de urina, especialmente durante a micção, quando a pressão intravesical aumenta. Um orifício vesicoureteral incompetente permite o refluxo de urina da bexiga para os ureteres. O refluxo é mais frequentemente devido à ausência congênita ou ao encurtamento da porção intravesical do ureter, de modo que o ureter não é comprimido durante a micção. Além disso, a própria infecção da bexiga, provavelmente como resultado da ação dos produtos bacterianos ou inflamatórios na contratilidade ureteral, pode causar ou acentuar o refluxo vesicoureteral, particularmente em crianças. O efeito do refluxo vesicoureteral é similar àquele de uma obstrução na qual há urina residual no trato urinário após a micção, o que favorece o crescimento bacteriano.

- Refluxo intrarrenal: o refluxo vesicoureteral também proporciona um mecanismo útil pelo qual a urina da bexiga infectada pode ser propelida para cima para a pelve renal e profundamente para o parênquima renal através dos ductos abertos nas pontas das papilas (refluxo intrarrenal).

Na ausência de refluxo vesicoureteral, a infecção geralmente permanece localizada na bexiga. Logo, a maioria dos indivíduos com colonização bacteriana repetida ou persistente do trato urinário sofre mais de cistite e uretrite do que de pielonefrite.

A pielonefrite crônica é um distúrbio no qual a inflamação túbulointersticial crônica e a cicatrização renal estão associadas com o envolvimento patológico dos cálices e da pelve, com manifestação clínica

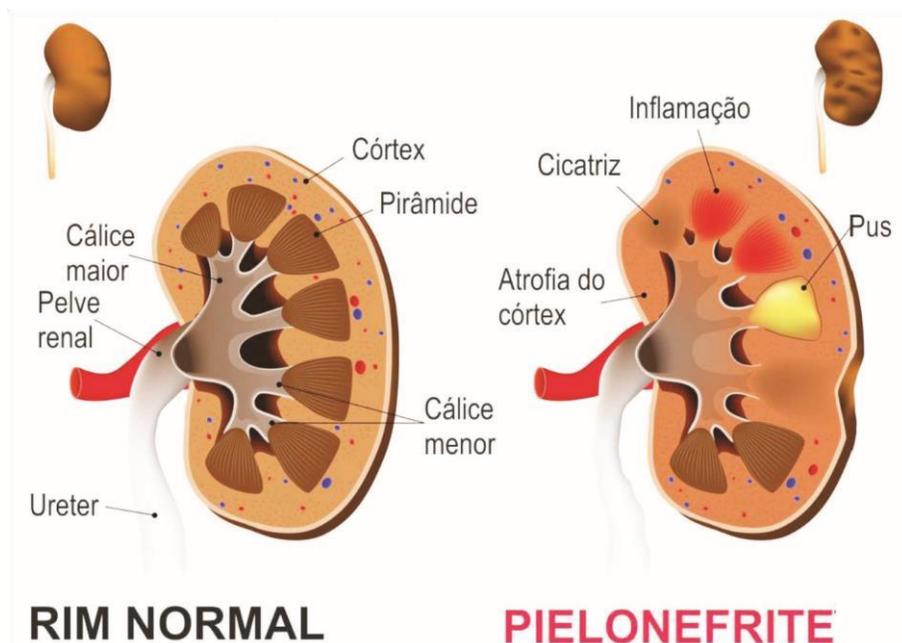
insidiosa no início ou apresentação de manifestações de pielonefrites recorrentes agudas.

A pielonefrite aguda é uma inflamação supurativa aguda do rim causada por infecções bacterianas e algumas vezes virais, seja hematogênica e induzida por um espalhamento septicêmico ou ascendente e associada ao refluxo vesicoureteral. O diabetes mellitus é uma das condições predisponentes, no qual a suscetibilidade aumentada para a infecção, a disfunção neurogênica da bexiga e, mais frequentemente, a instrumentação são fatores predisponentes. Outras condições são: obstrução do trato urinário, instrumentação do trato urinário, refluxo vesicoureteral, gravidez, gênero e idade, lesões renais preexistentes e imunossupressão e imunodeficiência.

Quando a pielonefrite aguda é clinicamente aparente, o início é geralmente súbito, com dor no ângulo costovertebral e evidências sistêmicas de infecção como febre e mal-estar. Geralmente há indicações de irritação da bexiga e da uretra, como disúria, frequência e urgência.

A pielonefrite não complicada geralmente segue um curso benigno e os sintomas desaparecem dentro de poucos dias após a instituição da terapia antibiótica adequada. As bactérias, no entanto, podem persistir na urina ou haver uma recorrência da infecção com novos tipos sorológicos de *E. coli* ou outros organismos. Essa bacteriúria desaparece ou pode persistir, às vezes por anos. Na presença de obstrução urinária não abrandada, diabetes mellitus ou imunodeficiência, a pielonefrite aguda pode ser mais grave, levando a episódios septicêmicos repetidos. A sobreposição da necrose papilar pode levar à falência renal aguda.

Caso a pielonefrite não seja tratada corretamente com antibióticos, existe um risco grande de evolução para sepse grave. As bactérias presentes nos rins conseguem facilmente alcançar a corrente sanguínea, espalhando-se por todo o organismo, podendo levar à falência de múltiplos órgãos.



**RIM NORMAL**

**PIELONEFRITE**

*Figura 1: Caracterização de rim normal e de rim com pielonefrite. (Leonel, 2013).*

### Choque Séptico

Como complicação da pielonefrite, podemos destacar o choque séptico. Esse tipo de choque é caracterizado por hipotensão sistêmica, devido à redução do débito cardíaco ou pela redução efetiva do volume sanguíneo circulante. As principais consequências são a perfusão tecidual deficiente e a hipóxia celular. No início, a lesão celular é reversível; contudo, o choque prolongado leva, em alguns casos, a uma lesão tecidual irreversível, frequentemente fatal. Mais especificamente, o choque séptico resulta da vasodilatação e do acúmulo sanguíneo periférico como um componente de uma reação imunológica sistêmica a uma infecção bacteriana ou fúngica, como a pielonefrite. Os principais fatores que contribuem para a sua fisiopatologia incluem:

- **Mediadores inflamatórios:** Vários constituintes da parede celular microbiana ocupam os receptores dos neutrófilos, das células inflamatórias mononucleares e das células endoteliais, levando à

ativação celular. Os receptores Toll-like reconhecem os elementos microbianos e ativam as respostas que iniciam a sepse. Contudo, camundongos geneticamente deficientes em TLR também desenvolvem a sepse e, por isso, acredita-se que outras vias provavelmente estão envolvidas na iniciação de sepse em humanos.

- Após a ativação, as células inflamatórias produzem TNF, IL1, IFN- $\gamma$ , IL-12 e IL-18, assim como outros mediadores inflamatórios, como a proteína 1 do grupo de alta mobilidade (HMGB1). As espécies reativas de oxigênio e os mediadores lipídicos, tais como as prostaglandinas e o fator de ativação plaquetária (PAF) são também elaborados. Essas moléculas efetoras ativam as células endoteliais (e outros tipos celulares), resultando em expressão de moléculas de adesão, um fenótipo pró-coagulante, e uma produção secundária de citocinas. A cascata do complemento também é ativada por componentes microbianos, de maneira direta ou através da atividade proteolítica da plasmina, resultando na produção de anafilotoxinas (C3a, C5a), fatores quimiotáticos (C5a) e opsoninas (C3b) que contribuem para o estado pró-inflamatório. Além disso, os componentes microbianos, tais como a endotoxina, podem ativar diretamente a coagulação através do fator XII e indiretamente pela alteração na função endotelial (discutidas a seguir). O estado prócoagulante sistêmico induzido pela sepse não somente leva à trombose, mas também aumenta a inflamação através de efeitos mediados pelo receptor ativado por protease (PAR), encontrado nas células inflamatórias.

- Ativação das células endoteliais e lesão: a ativação de células endoteliais pelos constituintes microbianos ou mediadores inflamatórios produzidos por leucócitos apresenta três grandes consequências: trombose; aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação. O transtorno da coagulação é suficiente para produzir uma complicação importante de CID (coagulação intravascular disseminada) em até metade dos pacientes sépticos. A sepse altera a expressão de inúmeros fatores para favorecer a coagulação. As citocinas pró-inflamatórias resultam em um aumento da produção do fator tecidual pelas células endoteliais (assim com os monócitos) e, ao mesmo tempo, controlam a fibrinólise pelo aumento da expressão de PAI-1. A produção de outros

fatores anticoagulantes endoteliais, tais como o inibidor da via do fator tecidual, a trombomodulina e a proteína C está diminuída. A tendência dos mecanismos pró-coagulantes é ainda mais exacerbada pela diminuição do fluxo sanguíneo ao nível dos pequenos vasos, produzindo estase e diminuindo e enfraquecendo os fatores de coagulação ativados. Em conjunção, esses efeitos promovem a deposição de trombos ricos em fibrina nos pequenos vasos, frequentemente ao longo de todo o corpo, o que também contribui para a hipoperfusão tecidual. Na CID desenvolvida, o consumo dos fatores de coagulação das plaquetas é tão intenso que as deficiências nesses fatores parecem levar, concomitantemente, ao sangramento e à hemorragia. O aumento da permeabilidade vascular leva à exsudação de líquido no interstício, causando edema e um aumento na pressão do líquido intersticial, que podem dificultar ainda mais o fluxo de sangue para os tecidos, principalmente após a reanimação do paciente com líquidos intravenosos. O endotélio também aumenta a expressão da indução de óxido nítrico sintetase e a produção de óxido nítrico (NO). Essas alterações, em conjunto com o aumento dos mediadores inflamatórios vasoativos (p. ex., C3a, C5a e PAF) provocam o relaxamento do músculo liso vascular sistêmico, levando à hipotensão e à diminuição da perfusão tecidual.

- Anormalidades metabólicas: os pacientes sépticos apresentam resistência a insulina e hiperglicemia. As citocinas, como o TNF, IL1, hormônios induzidos por estresse (como o glucagon, o hormônio do crescimento e glicocorticoides), e as catecolaminas são direcionadas à gliconeogênese. Ao mesmo tempo, as citocinas pró-inflamatórias suprimem a liberação de insulina, enquanto, simultaneamente, promovem a resistência à insulina no fígado e em outros tecidos, provavelmente pela expressão deficiente de GLUT-4, um transportador de glicose, para a superfície. A hiperglicemia diminui a função dos neutrófilos – deste modo, suprimindo a atividade bactericida – e causa um aumento na expressão das moléculas de adesão nas células endoteliais. Apesar de a sepse estar inicialmente associada a um surto agudo de produção de glicocorticoides, esta fase é frequentemente seguida por insuficiência adrenal e um déficit funcional de glicocorticoides. Isto pode decorrer da depressão da capacidade de síntese da glândula suprarrenal intacta ou de uma ampla necrose adrenal devido à CID.

- **Supressão imune:** o estado de hiperinflamação iniciado pela sepse pode ativar os mecanismos imunossupressores de contrarregulação, que podem envolver tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. Os mecanismos propostos para a supressão imune incluem uma mudança de citocinas pró-inflamatórias (TH1) para antiinflamatórias (TH2), produção de mediadores antiinflamatórios (p. ex., receptor solúvel do TNF, receptores antagonistas de IL-1 e IL-10), apoptose dos linfócitos, os efeitos imunossupressores das células apoptóticas e a indução da anergia celular. É ainda discutido se os mediadores de imunossupressão são deletérios ou protetores na sepse.
- **Disfunção do órgão:** a hipotensão sistêmica, o edema intersticial e a trombose de pequenos vasos diminuem o fornecimento de oxigênio e nutrientes para os tecidos, que deixam de utilizar adequadamente os nutrientes que são fornecidos, devido às mudanças no metabolismo celular. Os altos níveis de citocinas e mediadores secundários podem diminuir a contratilidade miocárdica e o débito cardíaco, e o aumento da permeabilidade vascular e a lesão endotelial podem levar à síndrome da angústia respiratória do adulto. Em última análise, esses fatores podem conspirar para causar a falência de múltiplos órgãos, principalmente nos rins, no fígado, nos pulmões e no coração, culminando em óbito.

A gravidade e o resultado do choque séptico são provavelmente dependentes da extensão e da virulência da infecção, do estado imunológico do hospedeiro, da presença de outras comorbidades e dos níveis e padrões da produção de mediadores. A multiplicidade dos fatores e a complexidade das interações que constituem a base da sepse explicam a razão de a maioria das tentativas de terapia intravenosa utilizando antagonistas de mediadores específicos ter apresentado pouco benefício (no melhor dos casos) e até poder apresentar efeitos deletérios

os em alguns casos. A conduta ideal continua sendo o tratamento com antibióticos adequados, a terapia intensiva com insulina para a hiperglicemia, a ressuscitação com líquidos para manter a pressão sistêmica e as “doses fisiológicas” de corticosteroides para corrigir uma relativa insuficiência suprarrenal. A administração de proteína C ativada (para evitar a produção de trombina e, assim, reduzir a inflamação e a coagulação) pode apresentar algum efeito benéfico nos casos de sepse grave, mas isso ainda não está bem estabelecido. É suficiente dizer que, mesmo nos melhores centros clínicos, o choque séptico permanece um desafio clínico persistente.

Os estágios do choque são:

- Uma fase inicial não progressiva durante a qual os mecanismos compensatórios reflexos são ativados e a perfusão de órgãos vitais é mantida
- Um estágio progressivo caracterizado por hipoperfusão tecidual e início de um agravamento circulatório e desequilíbrio metabólico, incluindo acidose.
- Um estágio irreversível que se estabelece no organismo após ocorrer uma lesão celular e tecidual tão intensa que, mesmo se os defeitos hemodinâmicos fossem corrigidos, a sobrevivência não seria possível.

No início da fase não progressiva do choque, uma variedade de mecanismos neuro-humorais contribui para manter o débito cardíaco e a pressão sanguínea. Estes incluem os reflexos barorreceptores, a liberação de catecolaminas, a ativação do eixo renina-angiotensina, a liberação de ADH e estimulação simpática generalizada. O efeito final é a taquicardia, a vasoconstrição periférica e a conservação do líquido renal. A vasoconstrição cutânea, por exemplo, é responsável pela frieza e palidez característica da pele no choque bem desenvolvido (embora o choque séptico possa, inicialmente, causar uma vasodilatação cutânea e, assim, exibir uma pele quente e com rubor). Os vasos coronarianos e cerebrais são menos sensíveis à resposta simpática e, desta forma, mantêm de forma relativamente normal o calibre, o fluxo sanguíneo e a distribuição de oxigênio.

Se as causas de base não forem corrigidas, o choque passa imperceptivelmente para a fase progressiva, durante a qual há hipoxia tecidual generalizada. No contexto da persistência do déficit de oxigênio, a respiração aeróbica intracelular é substituída por glicólise aneróbica com produção excessiva de ácido lático. A resultante acidose metabólica láctica diminui o pH tecidual e torna menos intensa a resposta vasomotora; as arteríolas se dilatam e o sangue começa a acumular-se na microcirculação. Com a hipóxia tecidual generalizada, os órgãos vitais são afetados e, assim, inicia a falência.

Caso não haja intervenção, o processo entra, eventualmente, em um estágio irreversível. A lesão celular generalizada é refletida na saída da enzima lisossômica, agravando ainda mais o estado do choque. A função contrátil do miocárdio agrava-se, em parte, devido à síntese de óxido nítrico. Se o intestino isquêmico permitir que a flora intestinal penetre na circulação, o choque bacteriano pode estar sobreposto. Nesse momento, o paciente apresenta oclusão renal completa como resultado de uma necrose tubular aguda e, apesar de medidas heroicas, o agravamento clínico quase inevitavelmente resulta em óbito.

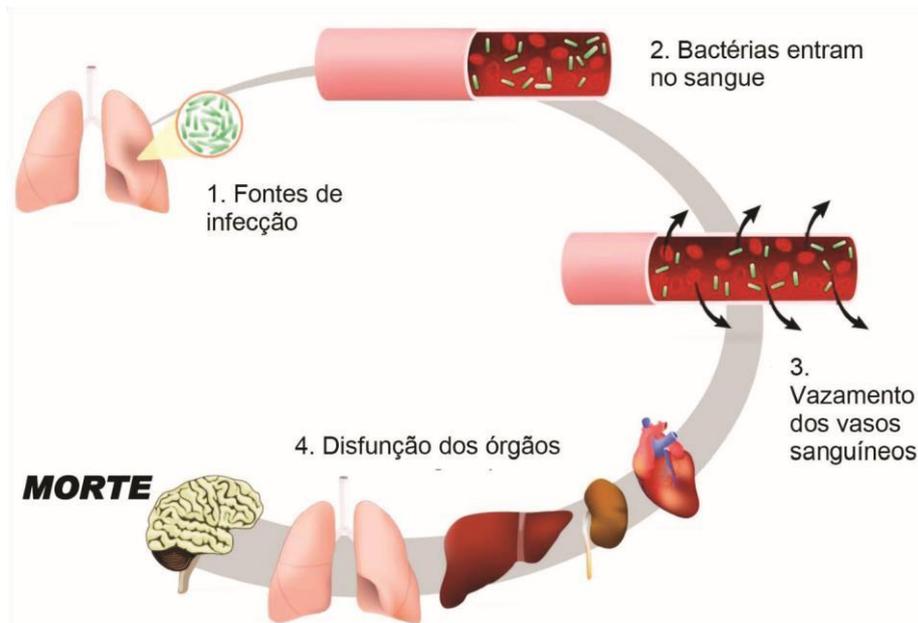


Figura 2: Descrição das etapas da evolução da sepse. Modificado de <http://pt.depositphotos.com/75568751/stock-illustration-sepsis.html>

### Referências bibliográficas

- COSTA, Luís; PRÍNCIPE, Paulo. Infecção do tracto urinário. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, [S.l.], v. 21, n. 2, p. 219-25, mar. 2005. ISSN 21825173.
- FELICE, C. D., *et al.*: Revista da AMRIGS, Porto Alegre, 55 (2): 179-196, abr.-jun. 2011.
- Revista Associação Médica Brasileira; vol.51 no.6 São Paulo Nov./Dec. 2005.
- LEONEL, C. *Medicina, Mitos & Verdades*. 8ª ed. CID, 2013.
- ROBBINS, S. L.; KUMAR, V. (ed.); ABBAS, A.K. (ed.); FAUSTO, N. (ed.). **Patologia: Bases Patológicas das doenças**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- LOPES, Hélio Vasconcellos; TAVARES, Walter. Diagnóstico das infecções do trato urinário. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 51, n. 6, p. 306-308, Dec. 2005.
- ROCHA, J. L. L., *et al.*; *Aspectos Relevantes da Interface Entre Diabetes Mellitus e Infecção*. Arq Bras Endocrinol Metab v.46 n.3 São Paulo jun. 2002.

### Web sites:

<http://pt.depositphotos.com/75568751/stock-illustration-sepsis.html>