

# Avaliação do paciente com piúria estéril

Autor:

**Rodrigo Antonio Brandão Neto**

Médico Assistente da Disciplina de Emergências Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

O exame de urianálise pode fornecer múltiplas informações com alguns achados relativamente específicos de certas condições, como a presença de cilindros hemáticos é específica para síndrome nefrítica e cilindros lipoides para síndrome nefrótica. A piúria ou leucocitúria é um achado infelizmente inespecífico, mas que pode auxiliar no diagnóstico de doenças acometendo o rim.

A piúria é definida como a presença de dez ou mais células brancas por milímetro cúbico de uma amostra de urina, ou pela presença de três ou mais glóbulos brancos por campo de urina, ou um teste com fita reagente, que é positivo para esterase de leucócitos. A leucocitúria ou piúria estéril é a constatação persistente de glóbulos brancos na urina na ausência de bactérias, tal como determinado por meio de técnicas laboratoriais aeróbicas.

A piúria estéril é uma condição altamente prevalente, e estudos populacionais mostram que 13,9% das mulheres e 2,6% dos homens são afetados. A piúria sem outros achados na urianálise é usualmente indicativa de infecção do trato urinário, podendo representar causas infecciosas como a tuberculose, que usualmente cursa com culturas negativas. Cálculos renais assintomáticos e doença túbulo-intersticial também podem ser causa de piúria estéril.

Algumas populações específicas apresentam maior risco para essa condição, como pacientes internados e mulheres. As uroculturas com crescimento de colônias de bactérias superior a 100.000 unidades formadoras de colônias (ufc) por mililitro em urina têm sido historicamente utilizadas para distinguir a infecção bacteriana urinária da colonização do trato urinário, muitas contagens de colônias bacterianas > 1000 ufc por mililitro em urina são também consideradas como sendo diagnóstico de bacteriúria. É importante considerar que as contagens bacterianas baixas podem ser associadas com a infecção do trato urinário. Estudos contemporâneos indicam que uma contagem de colônias de 100.000 ufc por mililitro iria diferenciar de forma clinicamente significativa de infecções clinicamente não significativas e, portanto, reduzir o número de culturas positivas em 38% em relação ao número de culturas que seria considerado positivo com o ponto de corte de 1.000 CFU por mililitro. A utilização do ponto de corte maior que o "nível de tratar" pode também diminuir a utilização de antibióticos.

## Etiologias

### 1-Infecções Sexualmente Transmissíveis

Ao avaliar os pacientes com piúria estéril, uma das preocupações é descartar contaminação com secreções vaginais. Em 2008, estimava-se que 500 milhões de pessoas em todo o mundo foram infectadas com o vírus sexualmente transmissíveis, como vírus herpes simplex tipo 2 (HSV-2) e vírus do papiloma humano (HPV) ou tinham outras infecções sexualmente transmissíveis como gonorreia, clamídia, sífilis, micoplasma e tricomoníase. Mais de 300.000 casos de infecção dos EUA por *Neisseria gonorrhoeae* são relatados a cada ano, todas essas condições podem cursar com leucocitúria.

Nos homens, a maioria das infecções sexualmente transmissíveis causa uretrites sintomáticas e, menos comumente, epididimite ou infecção gonocócica disseminada podendo cursar com peri-hepatite e outras complicações. As mulheres são frequentemente assintomáticas, e por esse motivo podem cursar tardiamente, pela ausência de tratamento na fase inicial com complicações, como artrite gonocócica em maior frequência do que os homens. Estudos indicam que a gonorreia é uma frequente causa de piúria estéril. Nos homens assintomáticos, testes de urina para detectar leucócito esterase têm uma sensibilidade de 66,7% para o diagnóstico de gonorreia e 60,0% para o diagnóstico de colonização, os testes de ácidos nucleicos podem proporcionar a rápida detecção de *N. gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*.

Em um estudo australiano, 1.295 homens com uretrite não gonocócica sintomáticos e piúria foram avaliados para doenças sexualmente transmissíveis. A *C. trachomatis* foi detectada em 401 homens (31%) e *Mycoplasma genitalium* foi diagnosticado em 134 homens (10%).

Erupção vesicular genital é característica de infecção de HSV-2 e disúria ocorre em até 65% dos casos, embora piúria ocorra em menos de 5% dos pacientes. A piúria pode ser associada com uretrite associada ao HSV-2 e cervicite. O diagnóstico de herpes genital é determinado por meio do PCR para HSV, um teste de imunofluorescência de detecção de antígeno, ou um imunoenensaio enzimático, a piúria pode ainda ser causada por acometimento de sistema nervoso autonômico pelo herpes-vírus com retenção urinária.

Piúria está associada com infecção avançada por vírus da imunodeficiência humana (VIH). Em um estudo, entre 104 pacientes com infecção por HIV não tratada, 13% tinham piúria.

Pacientes com febre, sintomas sistêmicos, sintomas urinários, dor pélvica ou abdominal devem ser avaliados para doença sexualmente transmissível ou prostatite e doença inflamatória pélvica. Caso dúvida, reavaliar para infecção bacteriana por meio de cultura aeróbia e anaeróbia, se não detectar bactéria considerar litíase urinária.

## 2-Outras causas de piúria estéril

São descritas como causas de piúria estéril:

- Uso atual de antibióticos (infecção urinária mascarada);
- Tratamento recente de infecção do trato urinário (dentro de duas semanas);
- Infecção ginecológica;
- Uretrite devido à clamídia, N. gonorrhoeae, micoplasma, ou ureaplasma;
- Prostatite;
- Balanite;
- Apendicite (se o apêndice encontra-se perto de um ureter ou bexiga) -Infecção viral do trato geniturinário inferior;
- Tuberculose genito-urinária;
- Infecção por fungos;
- Doença parasitária como tricomoníase ou esquistossomose;
- Presença ou uso recente de um cateter urinário;
- Cistoscopia recente ou endoscopia urológica;
- Cálculos do trato urinário;
- Corpo estranho como tela cirúrgica na uretra;
- Neoplasia do trato urinário;
- Irradiação pélvica;
- Fístula urinária;
- Doença renal policística;
- Rejeição de um transplante renal;
- Trombose da veia renal;
- Nefrite intersticial ou nefropatia analgésica;
- Necrose papilar;
- Cistite intersticial;
- Doença inflamatória tal como lúpus eritematoso sistêmico ou doença de Kawasaki.

Infecções virais, como adenovírus, poliomavírus e citomegalovírus podem causar cistite hemorrágica, mas essas infecções não cursam com piúria geralmente.

## 3-Tuberculose Genito-urinária

Cerca de 10.000 infecções por tuberculose são relatados nos Estados Unidos a cada ano. A tuberculose gênito-urinária, a forma extrapulmonar mais comum da tuberculose pulmonar após a tuberculose ganglionar, é responsável por 27% dos casos. Hematúria, proteinúria discreta e piúria são achados típicos. Essa condição pode infectar rins, ureteres, bexiga, próstata, e genitália frequentemente é associada com comprometimento adrenal associado. A infecção pode causar destruição do sistema coletor renal, obstrução do trato coletor, ou hidronefrose, ou todas essas condições. A doença frequentemente é limitada às papilas renais.

O teste tuberculínico é útil na determinação se uma pessoa foi exposta à tuberculose, mas os resultados falsos positivos ocorrem frequentemente em pacientes que receberam a vacina BCG, e um teste falso negativo pode ocorrer em doentes com função de células T diminuída, assim o teste não serve para excluir o diagnóstico de tuberculose. Ensaio com interferon- $\gamma$  são testes não afetados pela vacinação pela BCG, mas a experiência com seu uso é maior em outras situações, como tuberculose meníngea.

A cultura urinária para M. tuberculosis isolou bacilos ácido-resistentes em apenas 37% dos casos e biópsia de bexiga é positiva em 46% dos casos enquanto o PCR para tuberculose foi positivo em 94% dos casos.

## 4-Infecções fúngicas

As infecções fúngicas, como por *Candida*, são uma fonte comum de sepse urinária em pacientes hospitalizados, especialmente em imunocomprometidos. A *Candida albicans* é a espécie mais prevalente; no entanto, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, e outras espécies de *Candida*, também podem causar a infecção. Pacientes com diabetes e imunodeprimidos são propensos a desenvolver infecções por *Candida*, os pacientes que receberam transplantes são vulneráveis a aspergilose, e os pacientes com infecção pelo HIV podem ser suscetível à *Cryptococcúria*. Blastomicose, coccidioidomicose, histoplasmose estão associadas com intensas exposições ambientais (trabalhadores em construção, tempestades de areia, ou tornados).

A microscopia da urina pode mostrar brotamento de formas de levedura ou hifas, mas a identificação de fungos requer meio de cultura especial e de três dias a três semanas para identificação. Em pacientes com infecções por *Candida* ou *Aspergillus*, estudos de imagem podem revelar defeitos de enchimento no sistema coletor ou na bexiga causada por materiais de fungos que são referidos como "bolas fúngicas".

## 5-Infecções parasitárias

Em pacientes com antecedente epidemiológico positivo, como viagem recente para África, uma possibilidade é a esquistossomose, esta forma causada pelo *Schistosoma haematobium* que acomete particularmente o trato urinário com quadro de hematúria, podendo ocorrer piúria estéril. Estima-se que 119 milhões de pessoas no mundo estão infectadas com *Schistosoma haematobium*, a transmissão exige a contaminação da água por fezes contendo ovos ou urina, um caracol de água doce específico como hospedeiro intermediário, e contato humano com água habitadas pelo hospedeiro intermediário. O sistema urogenital é afetado em 75% das pessoas infectadas. Os estudos radiográficos podem apresentar calcificação da parede da bexiga ou ureter. O diagnóstico foi baseado no exame microscópico de urina, mas esse método é dependente da habilidade do observador e é conhecida por baixa sensibilidade. Um estudo recente mostrou que a PCR em tempo real tem 100% de sensibilidade.

A *Trichomonas vaginalis* é uma das infecções parasitárias humanas mais comuns nos Estados Unidos e a infecção sexualmente transmissível mais prevalente. A sua manifestação mais comum é a vulvo-vaginite com descarga amarelada e de cheiro ruim, associada à dor e prurido vaginal. A infecção pode ser diagnosticada por identificação do parasita por exame microscópico com preparação de secreções cervicovaginais em mulheres e corrimento uretral em homens, mas PCR é mais sensível.

## 6-Condições inflamatórias e autoimunes

Várias condições inflamatórias e autoimunes podem ser associadas à piúria estéril. A cistite intersticial pode ser associada a quadro doloroso vesical e ocorre principalmente em mulheres, cerca de 20% desses pacientes apresentam piúria detectável por fita reagente de esterase de leucócitos, com pesquisa de nitrito negativo indicativo de alterações inflamatórias sem infecção bacteriana prodrômica.

A doença de Kawasaki muitas vezes se manifesta com piúria estéril, hematúria microscópica e proteinúria estão associadas ao envolvimento renal. Num estudo, leucocitúria estéril, que é tipicamente associada com inflamação sistêmica mais grave, foi identificada em 30% dos casos. Em outro estudo, piúria estéril foi identificada em 23% dos pacientes com lúpus sistêmico eritematoso. Além disso, a nefropatia por analgésicos pode causar piúria estéril em associação com nefrite intersticial crônica e necrose papilar renal.

Inflamação fora do trato urinário e outras condições urológicas, como pneumonia, septicemia bacteriana, infecção intra-abdominal, enterite, e infecções do trato genital feminino podem causar piúria estéril. Outras situações comuns incluem cistite por radiação, cálculos urinários, corpos estranhos, stents, fístula urinária, doença renal policística, rejeição de transplante renal e doença renal intrínseca.

## Avaliação e tratamento

A avaliação é relativamente dependente da etiologia específica, sendo indicado realizar história e exame físico completo com consideração às etiologias já discutidas anteriormente, tentando identificar as potenciais causas de inflamação do trato geniturinário. Avaliação específica para infecções sexualmente transmissíveis se justifica. Avaliação para detectar bactérias, fungos, parasitas e infecções está indicada em doentes com uma história clínica que sugere infecções específicas.

O exame de imagens de abdome e vias urinárias devem ser considerados para a avaliação de pacientes febris ou não sintomáticos. As condições inflamatórias do trato urinário próximos, bem como doenças sistêmicas devem ser incluídas no diagnóstico diferencial.

Os critérios para o sucesso do tratamento de condições que causam piúria estéreis incluem redução ou resolução dos sintomas, uma cultura negativa, ou um ensaio de PCR negativo. Piúria pode persistir por causa de alterações inflamatórias subjacentes.

### Algumas condições, como já discutidas, têm tratamento e exames específicos que devem ser

**realizados, entre elas:***Gonorreia e Chlamydia*

Diagnóstico: pode ser realizado por cultura em meio específico, como Thayer-martin ou Ágar-Chocolate, ou teste de amplificação de ácido nucléico com uma amostra de urina.

Tratamento: em pacientes com gonorreia: ceftriaxona (250 mg por via intramuscular) e azitromicina (1 g por via oral em uma dose única) ou doxiciclina (100 mg por via oral duas vezes por dia durante 7 dias). A dose deve ser aumentada caso o paciente apresente cepas resistentes. Em pacientes com infecção por clamídia: azitromicina (1 g por via oral em dose única) ou doxiciclina (100 mg por via oral duas vezes por dia durante 7 dias). Um regime alternativo é eritromicina (500 mg oralmente quatro vezes por dia durante 7 dias).

*Mycoplasma e ureaplasma*

Diagnóstico: a cultura é difícil devido aos requisitos de crescimento do organismo, assim, muitas vezes, é necessário realizar testes com amplificação molecular como PCR:

Tratamento: azitromicina, levofloxacina ou moxifloxacina. A duração do tratamento não é definida.

*Herpes Genital*

Diagnóstico: baseado em achados clínicos, a identificação de lesões vesiculares, cultura de células e ensaio de PCR são métodos diagnósticos possíveis.

Tratamento: aciclovir (400 mg, por via oral, três vezes ao dia durante 7-10 dias) ou aciclovir (200 mg, por via oral, cinco vezes por dia, durante 7-10 dias) ou famciclovir (250 mg, por via oral, três vezes ao dia durante 7-10 dias) ou valaciclovir (1 g via oral duas vezes por dia durante 7 dias).

*Tricomoniase*

Diagnóstico: a análise da secreção vaginal com identificação do parasita realiza diagnóstico na maioria dos casos, mas a sensibilidade é de apenas 50 a 80%. Avaliar paciente para a infecção pelo HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis e examinar genitália são necessários. O padrão-ouro para o diagnóstico é a cultura, outra opção é a realização do teste de amplificação de ácido nucleico.

Tratamento: metronidazol (2 g por via oral em uma dose única) ou tinidazol (2 g por via oral em uma dose única). Deve-se tratar parceiros sexuais.

*Infecções fúngicas*

Diagnóstico: cândida, aspergillus, cryptococcus e infecções são observados em pacientes com patologias subjacentes, tais como diabetes, imunossupressão e transplante de órgãos e medula óssea, bem como em pacientes que recebem múltiplos antibióticos, glucocorticoides, ou ambos durante longos períodos de tempo. Deve-se realizar culturas de fungos de urina e obter biópsia da bexiga e próstata. É recomendada a avaliação para presença de bolas fúngicas no sistema renal coletor e bexiga e na presença de uma massa renal.

Tratamento: drogas antifúngicas incluem fluconazol, posaconazol, equinocandinas e anfotericina B. Uso e dose são dependentes de espécies de fungos e de sensibilidade às drogas. Se o paciente tem condições coexistentes, tais como diabetes mellitus ou imunossupressão, ou se o paciente foi submetido a medula óssea ou órgão transplantado, ele ou ela pode necessitar de mais do que um fármaco antifúngico, assim como o tratamento antibiótico.

*Esquistossomose*

Diagnóstico: o risco é aumentado entre as pessoas que viveram ou visitaram a África por causa de uma possível infecção de água doce no Sul e subsaariana. O exame microscópico de urina para ovos de Schistosoma haematobium pode realizar o diagnóstico. Outras opções para o diagnóstico incluem a biópsia de bexiga e sorologia. Uso de PCR é critério adicional.

Tratamento: praziquantel (40 mg por quilograma de peso corporal por dia oralmente em 2 doses divididas por dia ao longo de 1 ou 2 dias).

## Referências

Rabinovitch A, Arzoumanian L, Curcio KM, et al. Urinalysis-approved guideline, 3rd ed. Clinical and Laboratory Standard Institute, 29(4), 2009 Wayne, PA. <http://www.clsi.org/source/orders/free/gp16-a3.pdf> acesso 15/12/2015.

Graff L. A Handbook of Routine Urinalysis, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 1983.

Wise GJ, Schlegel PN, New Eng J Med 2015; 372 (11): 1048-1054.