

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XII

Capítulo 19

FISIOPATOLOGIA E MECANISMOS DE VIRULÊNCIA DA ESCHERICHIA COLI NAS INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO



LEONARDO DAUDT WOLFFENBÜTTEL¹
LEONARDO DIEL MARMITT²
LÍVIA SALABERRY MASSARANI¹
BERNARDO MOLENDIA GODINHO³
FRANCISCO TURATTI KREBS¹
HENRIQUE COUTINHO GUARAGNA MARTINS¹
PEDRO HENRIQUE RIBEIRO TEIXEIRA¹
PIETRA DIONISI DE CARVALHO⁴
PEDRO ARTHUR FERNANDES GUGEL¹
GIOVANNA RIBEIRO BASSO²
GUSTAVO WAGNER DOS SANTOS¹
VINÍCIUS SIMIONI¹
RODRIGO HELDWEIN PEREIRA LEÃO¹
GUILHERME CALLEGARI ESCOBAR¹
RAFAEL GOMES DE CARVALHO¹

¹Discente – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

²Discente – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

³Discente – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

⁴Discente – Universidade Luterana do Brasil

Palavras-chave: Infecções do Trato Urinário; Escherichia coli; Fatores de Virulência.

DOI

10.59290/6084525020

E EDITORA
P PASTEUR

INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITUs) constituem um problema de saúde pública global e estão entre as infecções bacterianas mais comuns, afetando cerca de 150 milhões de indivíduos anualmente no mundo (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). Essas infecções podem acometer diferentes partes do sistema urinário, desde a bexiga (cistite) até os rins (pielonefrite) (GEBREMEDHIN *et al.*, 2025). Tradicionalmente, são classificadas em ITU não complicada, que acomete indivíduos sem anormalidades estruturais ou funcionais do trato urinário, e ITU complicada, que pode incluir pielonefrite, infecções associadas a cateteres vesicais, anormalidades anatômicas do trato urinário e hospedeiros imunocomprometidos — distinção que influencia a escolha e a via de administração da terapia antimicrobiana (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). Estima-se que quase um terço das mulheres terá um episódio agudo de ITU até os 24 anos de idade, e aproximadamente 25% delas vivenciarão ao menos uma recorrência nos seis meses seguintes à infecção inicial (MURRAY *et al.*, 2021).

O principal microrganismo associado a essas infecções é a *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC), responsável por mais de 80% dos casos de ITU não complicada (WILES *et al.*, 2008). A situação é agravada pelo aumento da resistência aos antibióticos comumente prescritos, o que eleva os custos do tratamento e limita as opções terapêuticas (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). O sucesso do patógeno no ambiente adverso do trato urinário deve-se a um amplo repertório de fatores de virulência, que favorecem sua ascensão, adesão e evasão do sistema imunológico humano (JOHNSON, 1991).

O objetivo deste estudo foi revisar, de forma narrativa, a fisiopatologia e os principais mecanismos de virulência da *Escherichia coli*

uropatogênica, com ênfase na interação patógeno-hospedeiro e nas estratégias adaptativas que favorecem o estabelecimento e a persistência das infecções do trato urinário.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada entre maio e junho de 2026, com o objetivo de compilar e analisar o conhecimento científico sobre a patogênese da UPEC nas infecções do trato urinário. A busca dos referenciais teóricos ocorreu em bases de dados científicas, com destaque para a PubMed. Foram utilizados os seguintes termos de busca: Infecções do Trato Urinário, *Escherichia coli* Uropatogênica e Fatores de Virulência, combinados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*.

Os critérios de inclusão foram: artigos científicos publicados em inglês, português ou espanhol, disponibilizados na íntegra e que abordassem especificamente os mecanismos patogênicos e a interação patógeno-hospedeiro da *E. coli* no trato urinário. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, publicações disponibilizadas apenas na forma de resumo e trabalhos sem relação com o direcionamento temático proposto.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, com aprofundamento da fisiopatologia da UPEC e ênfase na adesão mediada por fímbrias, nos mecanismos de invasão e formação de comunidades intracelulares, no dano epitelial causado por toxinas e na aquisição de micronutrientes, como o ferro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismos de Virulência

Adesão Mediada por Fímbrias e Receptores

Uma das etapas iniciais e centrais para o estabelecimento da infecção pela UPEC é evitar sua eliminação pelo fluxo urinário por meio da

adesão da bactéria ao uroepitélio. Esse processo é mediado por organelas adesivas denominadas fimbrias ou pili, montadas pela via *chaperoneusher* (NIELUBOWICZ; MOBLEY, 2010). As mais bem caracterizadas no contexto uropatogênico são as fimbrias tipo 1 e as fimbrias P.

As fimbrias tipo 1 apresentam, em sua extremidade, a adesina FimH, que se liga a resíduos manosilados das uroplaquinas na bexiga, favorecendo a colonização e a cistite (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). Enquanto a FimH atua predominantemente no epitélio vesical, a colonização do trato urinário superior está associada à expressão das fimbrias P (RIBIĆ *et al.*, 2018). A adesina PapG, localizada na extremidade dessa fimbria, reconhece receptores glicolipídicos globosídeos expressos no epitélio renal e contribui para a progressão da infecção em direção à pielonefrite aguda (SVANBORG *et al.*, 2006; TERLIZZI *et al.*, 2017). A disseminação da bexiga para o tecido renal também é favorecida pelos flagelos bacterianos. A motilidade conferida por esses apêndices permite que a UPEC ascenda pelos ureteres, em oposição ao fluxo urinário, e colonize novos nichos nos rins (BOYA *et al.*, 2024; TERLIZZI *et al.*, 2017).

Invasão Celular e Comunidades Bacterianas Intracelulares

Embora historicamente considerada um patógeno extracelular, evidências indicam que a UPEC pode invadir células uroepiteliais, o que favorece sua persistência (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). Após a adesão mediada pela FimH, a bactéria induz o rearranjo do citoesqueleto de actina da célula hospedeira e sua internalização.

No interior das células, a UPEC pode multiplicar-se e formar aglomerados semelhantes a biofilmes, denominados comunidades bacterianas intracelulares (IBCs) (MYSOREKAR; HU-

LTGREN, 2006). Nessas estruturas, os microrganismos ficam parcialmente protegidos da ação de neutrófilos e do alcance de alguns antibióticos (WILES *et al.*, 2008). Paralelamente, pode ocorrer plasticidade morfológica: ao emergirem das células, algumas bactérias formam filamentos extensos, dificultando sua fagocitose (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). Em infecções crônicas, as bactérias podem entrar em latência e formar reservatórios intracelulares quiescentes (QIRs) dentro de vesículas, os quais podem contribuir para recidivas infecciosas (MURRAY *et al.*, 2021).

Além da persistência intracelular, a UPEC apresenta estruturas de superfície importantes para a evasão imune, entre as quais se destacam a cápsula polissacarídica (antígeno K) e o lipopolissacarídeo (LPS, antígeno O). O revestimento hidrofílico da cápsula forma uma barreira que dificulta o reconhecimento e a fagocitose, além de reduzir a ação lítica mediada pelo sistema complemento (ABDULLA *et al.*, 2024; JOHNSON, 1991). De forma complementar, as cadeias de polissacarídeos do antígeno O presentes no LPS conferem resistência à morte pelo complemento e auxiliam na evasão imunológica devido à variabilidade estrutural (ABDULLA *et al.*, 2024). A porção lipídio A do LPS atua como endotoxina e ativa o receptor Toll-like 4 (TLR4) nas células do hospedeiro, induzindo resposta inflamatória e liberação de citocinas, o que pode contribuir para danos teciduais (ABDULLA *et al.*, 2024).

Toxinas Formadoras de Poros e Dano Epitelial

O dano celular constitui outro componente da patogênese. A toxina α -hemolisina (HlyA) promove a formação de poros nas membranas de células epiteliais e imunológicas, incluindo macrófagos, facilitando o acesso a nutrientes

intracelulares e causando danos aos tecidos circundantes (NIELUBOWICZ; MOBLEY, 2010).

A Competição pelo Ferro: Sideróforos Bacterianos

O trato urinário apresenta baixa disponibilidade de ferro livre. Para superar essa limitação, a UPEC produz compostos quelantes denominados sideróforos, como aerobactina, enterobactina e salmoquelina (GEBREMEDHIN *et al.*, 2025). Esses compostos capturam íons férricos disponíveis no microambiente e os transportam para o interior bacteriano, favorecendo o crescimento e a persistência.

Respostas do Hospedeiro e Inflamação no Trato Urinário

A resposta imune inata constitui a primeira linha de defesa contra a infecção por UPEC. O reconhecimento inicial do patógeno ocorre por meio de receptores celulares do hospedeiro, com destaque para o *Toll-like receptor 4* (TLR4), expresso nas células epiteliais da bexiga (GEBREMEDHIN *et al.*, 2025). O TLR4 reconhece principalmente o lipopolissacarídeo (LPS) e participa, em conjunto com outros receptores, da resposta às interações mediadas pelas fímbrias P e tipo 1, desencadeando vias de sinalização inflamatória (SVANBORG *et al.*, 2001; SVANBORG *et al.*, 2006).

Essa ativação epitelial induz a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), e de quimiocinas, como a interleucina-8 (IL-8 ou CXCL8) (GEBREMEDHIN *et al.*, 2025; SVANBORG *et al.*, 2006). Uma função importante da IL-8 é promover o recrutamento de neutrófilos da corrente sanguínea para o local da infecção, sendo essas células efetoras relevantes para a eliminação e a depuração bacteriana (SVANBORG *et al.*, 2006). Contudo, essa resposta inata apresenta efeito

dual: embora seja essencial para o controle precoce da infecção, a inflamação exacerbada e a hiperativação neutrofílica podem causar danos teciduais no urotélio — fenômeno de imunopatologia — e favorecer a cronicidade e a recorrência (SVANBORG *et al.*, 2001).

Além do recrutamento celular, o hospedeiro utiliza mecanismos físicos e químicos de defesa. O fluxo da micção promove lavagem mecânica e remove bactérias que não estejam firmemente aderidas, enquanto a adesão mediada pela fímbria tipo 1 pode induzir esfoliação das células epiteliais superficiais da bexiga, eliminando patógenos aderidos ou internalizados (GEBREMEDHIN *et al.*, 2025). Paralelamente, o urotélio secreta peptídeos antimicrobianos endógenos, como defensinas e a catelicidina LL-37, que exercem efeitos bactericidas e restringem a proliferação inicial da UPEC (GEBREMEDHIN *et al.*, 2025; SVANBORG *et al.*, 2001).

A UPEC, por sua vez, apresenta mecanismos capazes de modular e evadir respostas imunológicas do hospedeiro. Algumas cepas expressam a proteína TcpC, que interfere nas cascatas de sinalização dos receptores Toll, e podem utilizar a toxina α -hemolisina (HlyA) para modular a produção de citocinas epiteliais e o recrutamento celular (TERLIZZI *et al.*, 2017).

Por fim, o desfecho da interação patógeno-hospedeiro é influenciado por variações genéticas e funcionais do indivíduo. Alterações que reduzem a sinalização mediada por TLR4 podem limitar a resposta inflamatória e associar-se à bacteriúria assintomática (SVANBORG *et al.*, 2006). De modo semelhante, a menor expressão do receptor de quimiocinas CXCR1 nos neutrófilos pode prejudicar a migração dessas células e aumentar a suscetibilidade à pielonefrite aguda e a cicatrizes renais (SVANBORG *et al.*, 2006).

O Desafio da Resistência Antimicrobiana

O tratamento da ITU não complicada geralmente utiliza antimicrobianos orais, cuja escolha deve considerar o quadro clínico, as características do paciente, os padrões locais de suscetibilidade e as diretrizes vigentes; fluoroquinolonas não devem ser apresentadas como primeira linha rotineira para cistite quando existem alternativas adequadas. Nos quadros de ITU complicada, podem ser necessários antimicrobianos parenterais e/ou de espectro mais amplo, conforme a gravidade e os resultados microbiológicos (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). O uso disseminado e, muitas vezes, inadequado impõe pressão seletiva e favorece a emergência de cepas multirresistentes (AHMED *et al.*, 2019). Esse cenário eleva o risco de falha terapêutica, prolonga o curso da doença e amplia os custos assistenciais associados ao manejo clínico da infecção (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015).

Um dos mecanismos envolvidos na disseminação da resistência é a transferência de plasmídeos que carregam genes de resistência entre cepas e espécies bacterianas. Um exemplo importante é a produção de beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs), enzimas que inativam diversas penicilinas e cefalosporinas, restringindo as opções terapêuticas (AHMED *et al.*, 2019). Cepas produtoras de AmpC apresentam resistência adicional às cefamicinas, reduzindo ainda mais as alternativas. As carbapenemases representam um problema adicional, pois podem inativar carbapenêmicos, geralmente reservados para infecções graves (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). Diante da convergência entre virulência e resistência, estratégias centradas exclusivamente na erradicação antimicrobiana podem ser insuficientes, o que reforça a investigação de abordagens direcionadas à virulência bacteriana.

CONCLUSÃO

Perspectivas Futuras: Novas Abordagens e Terapias Antivirulência

Diante da crescente resistência aos antibióticos convencionais em diferentes cepas de *Escherichia coli* uropatogênica, a comunidade científica tem direcionado esforços ao desenvolvimento de terapias antivirulência. Essas abordagens não visam necessariamente eliminar a bactéria, mas neutralizar mecanismos de patogenicidade e, potencialmente, exercer menor pressão seletiva para a resistência.

Uma das estratégias em investigação é o bloqueio da adesão bacteriana ao uroepitélio, o que pode favorecer a eliminação da bactéria pelo fluxo urinário. Os manosídeos, avaliados em desenvolvimento pré-clínico e clínico inicial, atuam como inibidores competitivos da adesina FimH e reduzem sua ligação ao uroepitélio (RIBIĆ *et al.*, 2018). De maneira complementar, os pilicidas, ainda em investigação pré-clínica, interferem na via *chaperone-usher* e dificultam a montagem das fimbrias e a adesão da bactéria ao urotélio (BEHZADI, 2020).

Compostos naturais e derivados sintéticos também têm despertado interesse nesse contexto. Derivados de cromona, assim como proantocianidinas presentes no cranberry (*Vaccinium macrocarpon*), têm sido investigados por seus efeitos antimicrobianos, antibiofilme e antiadesivos (BOYA *et al.*, 2024; RIBIĆ *et al.*, 2018). Entretanto, a eficácia e a segurança clínicas dessas abordagens ainda precisam ser estabelecidas. Por fim, o desenvolvimento de vacinas representa uma estratégia preventiva em investigação, com candidatos dirigidos a adesinas fimbriais, como FimH, e a receptores envolvidos na aquisição de sideróforos, com o objetivo de limitar a adesão ou a disponibilidade de ferro para a bactéria.

Considerações Finais

Em síntese, a infecção do trato urinário causada pela *Escherichia coli* uropatogênica apresenta elevada complexidade fisiopatológica, sustentada por uma rede adaptativa de interações entre patógeno e hospedeiro. O êxito colonizador dessa bactéria depende de múltiplos fatores de virulência — fimbrias e adesinas, toxinas formadoras de poros, sistemas de aquisição de ferro e mecanismos de evasão imunológica, incluindo a formação de comunidades bacterianas intracelulares e reservatórios quiescentes.

Esses mecanismos, somados à resistência antimicrobiana, indicam que a terapêutica antibiótica isolada pode ser insuficiente, sobretudo em infecções recorrentes ou causadas por cepas resistentes. Compreender os mecanismos moleculares empregados pela UPEC para colonizar, persistir e evadir as defesas do hospedeiro é fundamental para o desenvolvimento de estratégias capazes de complementar e reduzir a dependência de antimicrobianos, contribuindo para mitigar as infecções recorrentes e a resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDULLA G. M. *et al.* Pathogenic bacteria caused urinary tract infections: a review. *International Journal of Health & Medical Research*, v. 3, n. 12, p. 844-849, 2024. DOI: <https://doi.org/10.58806/ijhmr.2024.v3i12n02>.
- AHMED S. S. *et al.* Uropathogens and their antimicrobial resistance patterns: relationship with urinary tract infections. *International Journal of Health Sciences*, v. 13, n. 2, p. 48-55, 2019.
- BEHZADI P. Classical *chaperone-usher* (CU) adhesive fimbriome: uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and urinary tract infections (UTIs). *Folia Microbiologica*, v. 65, n. 1, p. 45-65, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12223-019-00719-x>.
- BOYA B. R.; LEE J.-H.; LEE J. Antimicrobial and antibiofilm activities of chromone derivatives against uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbiological Research*, v. 278, 127537, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2023.127537>.
- FLORES-MIRELES A. L. *et al.* Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, v. 13, n. 5, p. 269-284, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>.
- GEBREMEDHIN K. B. *et al.* The role of uropathogenic *Escherichia coli* virulence factors in the development of urinary tract infection. *Journal of Medicine and Life*, v. 18, n. 8, p. 701-709, 2025. DOI: <https://doi.org/10.25122/jml-2024-0396>.
- JOHNSON J. R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 4, n. 1, p. 80-128, 1991. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.4.1.80>.
- MURRAY B. O. *et al.* Recurrent urinary tract infection: a mystery in search of better model systems. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 11, 691210, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.691210>.
- MYSOREKAR I. U.; HULTGREN S. J. Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 103, n. 38, p. 14170-14175, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0602136103>.
- NIELUBOWICZ G. R.; MOBLEY H. L. T. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*, v. 7, n. 8, p. 430-441, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.101>.
- RIBIĆ R. *et al.* Effective anti-adhesives of uropathogenic *Escherichia coli*. *Acta Pharmaceutica*, v. 68, n. 1, p. 1-18, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2478/acph-2018-0004>.
- SVANBORG C. *et al.* The 'innate' host response protects and damages the infected urinary tract. *Annals of Medicine*, v. 33, n. 9, p. 563-570, 2001. DOI: <https://doi.org/10.3109/07853890109002101>.
- SVANBORG C. *et al.* Uropathogenic *Escherichia coli* as a model of host-parasite interaction. *Current Opinion in Microbiology*, v. 9, n. 1, p. 33-39, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2005.12.012>.
- TERLIZZI M. E.; GRIBAUDO G.; MAFFEI M. E. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Frontiers in Microbiology*, v. 8, 1566, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01566>.
- WILES T. J.; KULESUS R. R.; MULVEY M. A. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Experimental and Molecular Pathology*, v. 85, n. 1, p. 11-19, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.03.007>.