

**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL  
RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**

**VANESSA MACEDO SILVEIRA FUCK**

**Infecção do trato urinário: novo protocolo clínico de atendimento às  
crianças em emergência pediátrica**

**MONOGRAFIA DE ESPECIALIZAÇÃO EM PEDIATRIA**

**Brasília – DF  
2009**

**[www.paulomargotto.com.br](http://www.paulomargotto.com.br)**

**VANESSA MACEDO SILVEIRA FUCK**

**Infeção do trato urinário: novo protocolo clínico de atendimento às  
crianças em emergência pediátrica**

**Monografia apresentada ao Programa  
de Residência Médica em Pediatria do  
Hospital Regional da Asa Sul, como  
requisito parcial para conclusão da  
Especialização em Pediatria.**

**Orientador:** Jefferson Augusto Piemonte  
Pinheiro

**Brasília – DF  
2009**

FUCK, Vanessa Macedo Silveira

**Infecção do trato urinário: novo protocolo clínico de atendimento às crianças em emergência pediátrica** / Vanessa Macedo Silveira Fuck.  
Brasília: Hospital Regional da Asa Sul, 2009.

vi, 58f.

Monografia da Especialização em Pediatria – Hospital Regional da Asa Sul – Programa de Residência Médica em Pediatria

Orientador: Jefferson Augusto Piemonte Pinheiro

Urinary Tract Infection: new guideline for the clinical management of children in pediatrics emergency

1. Infecção do trato urinário
2. Infância
3. Refluxo vesico-ureteral
4. Pielonefrite

“De tudo ficaram três coisas:  
A certeza de que ele estava  
sempre começando, a certeza  
de que era preciso continuar  
e a certeza de que seria  
interrompido antes de terminar.  
Fazer da interrupção um caminho  
novo. Fazer da queda um passo  
de dança, do medo uma escada,  
do sono uma ponte,  
da procura um encontro.”

(Fernando Sabino)

## **DEDICATÓRIA**

A DEUS, que diariamente me ensina o que é o amor por meio dos meus pequenos pacientes.

Aos meus pais, SUELI e JOÃO, pelo apoio constante em todos os momentos durante a residência médica.

Ao meu marido, LUCIANO, pelo amor e confiança na minha vocação.

Ao meu irmão, FRED, pelo carinho e paciência nos dias após plantões.

A todos os médicos e funcionários do pronto-socorro do HRAS, pelo carinho com que cuidam das crianças e pelos ensinamentos transmitidos nesses dois anos, que este protocolo possa ser útil para o serviço.

Às CRIANÇAS, grande inspiração e motivo de alegria diariamente.

## AGRADECIMENTOS

Essa monografia é o marco final de uma experiência feliz e gratificante em minha vida, a Residência Médica em Pediatria, na qual descobri o que é ser Pediatra. Esses dois anos se tornaram agradáveis devido à presença constante de algumas pessoas especiais, e a elas eu agradeço:

- Aos meus amigos de residência, que tornaram esses anos leves e agradáveis, em especial, a Mariana.
- Aos staffs, sempre presentes nos momentos mais difíceis, dispostos a ensinar e consolar. Em especial, Dr. FILIPE LACERDA, Dra. DENISE NOGUEIRA, Dr. EDUARDO HECHT, Dra. MARIANA GADELHA, Dr. BRUNO VAZ DA COSTA, Dra. THEREZA RIBEIRO, Dra. ANTONELLA NASCIMENTO e Dra. LISLIÊ CAPOULADE.
- Ao meu orientador, Dr. JEFFERSON AUGUSTO PIEMONTE PINHEIRO, pela dedicação permanente à pediatria e constante vontade de saber e ensinar sempre mais.
- Aos funcionários do HRAS, em especial às enfermeiras Vanderléia e Patrícia, sempre tão dedicadas, e aos auxiliares Alvino e Maísa.

## RESUMO

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas que mais acomete crianças no Brasil e corresponde queixa freqüente nas emergências infantis. A pielonefrite aguda pode ocasionar cicatriz renal, cursando com insuficiência renal, hipertensão arterial e transplantes renais. Na faixa etária pediátrica, o diagnóstico de ITU é um desafio, principalmente em menores de 2 anos de idade, pois apresentam sintomas inespecíficos e a coleta de urina é dificultada pela falta de controle esfinteriano. Deste modo, objetivamos criar um protocolo de atendimento para crianças com ITU atendidas no HRAS, com base em revisão da literatura e na realidade do serviço. Dividiu-se três grupos: menores de 2 meses, entre 2 meses e 2 anos de idade e maiores de 2 anos. Quanto menor a idade, maior o risco de apresentar malformações do trato urinário, principalmente o refluxo vesico-ureteral. Portanto, a abordagem do primeiro grupo consiste na coleta de urocultura por punção suprapúbica, internação, tratamento antimicrobiano parenteral imediato e investigação de imagem com ultra-sonografia (US), uretrocistografia miccional (UCM) e cintilografia-DMSA; indicando quimioprofilaxia até realização dos exames e definição de conduta. Em crianças de 2 meses a 2 anos, pode-se realizar o tratamento por via oral, se apresentarem bom estado geral, sem toxemia, desidratação ou vômitos incoercíveis. Deve-se realizar US e UCM em todos os casos e, se houver alterações, solicita-se DMSA. Para maiores de 2 anos realiza-se inicialmente US para avaliar necessidade de outros exames. Com a correta investigação diagnóstica, tratamento e rastreamento de malformações pode-se prevenir cicatriz renal e diminuir os casos de insuficiência renal em longo prazo, melhorando o prognóstico da doença renal na infância e na vida adulta.

## ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) is a bacterial infection that affects most children in Brazil and it is a frequent demand for emergency rooms. Acute pyelonephritis can cause renal scarring which induces renal failure, hypertension and kidney transplants. In children, the diagnosis of UTI is a challenge, especially in children under 2 years of age, since they have unspecified symptoms and urine collection is impaired by the lack of toilet training. Thus, we aimed to create a protocol for managing children with UTI treated at HRAS, based on literature review and the reality of the service. Three groups were divided: less than 2 months, between 2 months and 2 years of age and older than 2 years. The lower the age, the greater the risk for urinary tract malformations, especially vesicoureteral reflux. Therefore, the approach of the first group is the collection of urine by suprapubic aspiration, hospitalization for immediately parenteral antibiotic treatment and research imaging with ultrasound (US), voiding cystourethrography (VCUG) and-DMSA scintigraphy, indicating chemoprophylaxis until the exams results and definition of conduct. In children 2 months to 2 years of age, you can perform the treatment orally, if they have good general condition, without toxemia, dehydration or vomiting. US and VCUG should be ordered and DMSA only if one of the previous exams is altered. On the follow up of children older than 2 years, US should be ordered to establish the need for other tests. With appropriate diagnostic investigation and treatment we can prevent the formation of renal scarring and reduce long term renal failure cases, improving the prognosis of renal disease in childhood and adulthood.



## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AAP</b>	Academia Americana de Pediatria
<b>BA</b>	Bacteriúria Assintomática
<b>CO<sub>2</sub></b>	Gás Carbônico
<b>DMSA</b>	Cintilografia Renal com Acido Dimercaptossuccínico
<b>DST</b>	Doença Sexualmente Transmissível
<b>DTPA</b>	Ácido Dietilenotriaminopentacético
<b>EAS</b>	Elementos Anormais do Sedimento Urinário
<b>HRAS</b>	Hospital Regional da Asa Sul
<b>IgA</b>	Imunoglobulina A
<b>IRC</b>	Insuficiência Renal Cônica
<b>ITU</b>	Infecção do Trato Urinário
<b>JM</b>	Jato Médio
<b>JUP</b>	Junção Ureteropélvica
<b>LE</b>	Leucocitoesterase
<b>NH<sub>3</sub></b>	Amônia
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>PNA</b>	Pielonefrite Aguda
<b>PSP</b>	Punção Suprapúbica
<b>RVU</b>	Refluxo Vésico-Ureteral
<b>SC</b>	Saco Coletor
<b>SV</b>	Sondagem Vesical
<b>UCM</b>	Uretrocistografia Miccional
<b>UE</b>	Urografia Excretora
<b>UFC/ml</b>	Unidades Formadoras de Colônias por Mililitro
<b>UFMG</b>	Universidade Federal de Minas Gerais
<b>US</b>	Ultra-Sonografia
<b>VHS</b>	Velocidade de Hemossedimentação
<b>VUP</b>	Válvula de Uretra Posterior

## ÍNDICE

Resumo	IV
Abstract	V
Lista de abreviaturas	VI
1. Introdução	1
2. Objetivos	10
3. Materiais e Métodos	12
3.1. Normas bibliográficas adotadas	13
4. Discussão	14
4.1. Quando suspeitar de infecção do trato urinário na infância?	15
4.2. Coleta de amostra urinária – mitos e verdades.	19
4.3. Como abordar as crianças com ITU na emergência infantil ?	27
4.3.1. Erradicando o agente infeccioso responsável pela ITU.	28
4.3.2. O estudo morfofuncional do trato urinário.	40
5. Conclusões	47
6. Anexos	49
6.1. Protocolo de atendimento da ITU em crianças com idade menor que 2 meses.	50
6.2. Protocolo de atendimento da ITU em crianças com idade entre 2 meses e 2 anos.	51
6.3. Protocolo de atendimento da ITU em crianças com idade maior que 2 anos.	52
7. Referências Bibliográficas	53

# **1. INTRODUÇÃO**

---

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas que mais acomete crianças no Brasil e no mundo e corresponde a 14% das consultas à emergência infantil anualmente.<sup>1</sup> O custo estimado por internação de pacientes infantis com pielonefrite é cerca de 180 milhões de dólares por ano nos Estados Unidos da América.<sup>2,3,4</sup> A pielonefrite aguda (PNA) pode ocasionar cicatriz renal em 8 a 40% dos pacientes, cursando com diversos graus de insuficiência renal, hipertensão arterial e, até mesmo, transplantes renais.<sup>5,6</sup>

A ITU é definida como uma colonização patogênica que ocorre no trajeto do trato urinário, usualmente estéril: rim, ureter, bexiga ou uretra.<sup>2</sup> A contaminação bacteriana ocorre preferencialmente por via ascendente e, em alguns casos (recém-nascidos), por via hematogênica.<sup>7</sup> As bactérias do intestino grosso migram para a genitália externa e região periuretral do hospedeiro, onde ocorre a ascensão do uropatógeno pela uretra e restante do trato urinário. A região entre o meato uretral e o prepúcio abriga inúmeros microorganismos e é fonte de infecção nos meninos, principalmente quando não circuncidados.<sup>2</sup>

Na faixa etária pré-escolar as meninas são mais acometidas, provavelmente devido à uretra curta, facilitando a ascensão bacteriana.<sup>2,7</sup> Entretanto, até o sexto mês de vida a incidência de ITU é maior entre os meninos. É considerada a infecção bacteriana mais comum entre os lactentes e particularmente grave nesse grupo, pois pode causar cicatriz pielonefrítica em maior proporção, devido à maior sensibilidade do parênquima renal nesta faixa etária, associada à imaturidade do sistema imune.<sup>2,3,4</sup>

A incidência de ITU é maior entre três e quatro anos de idade e posteriormente na adolescência, associada à atividade sexual feminina.<sup>3,7</sup> Estima-se que pelo menos 2% dos meninos e 8% das meninas apresentarão, no mínimo, um episódio de ITU durante a infância.<sup>7,8</sup>

Existem diferentes formas de se classificar as infecções urinárias. Tradicionalmente classifica-se a ITU em relação ao local e repercussão clínica no trato urinário: bacteriúria assintomática (BA), pielonefrite aguda (PNA) e cistite.<sup>3,7</sup> Contudo, essa forma de classificação não é a ideal entre as crianças de menor faixa etária, devido à dificuldade de se localizar precisamente o sítio de infecção.

As crianças com bacteriúria assintomática apresentam poucos sinais de inflamação no trato urinário, insuficientes para causar sintomas clínicos. Geralmente a BA é causada por cepas de *Escherichia coli* de baixa virulência, portadoras de fatores de adaptação que

propiciam a permanência no trato urinário sem causar doença clínica. Se o paciente for tratado tende a recolonizar a bexiga e a nova bactéria pode apresentar maior virulência, aumentando o risco de pielonefrite. Portanto, recomenda-se não utilizar o tratamento medicamentoso de rotina em pacientes portadores de BA.<sup>3</sup>

A pielonefrite aguda corresponde à infecção do trato urinário superior, quando acomete ureter, sistema coletor e parênquima renal. As alterações encontradas no parênquima renal durante a PNA são resultantes da combinação de dano intersticial, enzimas tóxicas, isquemia e reperfusão. Em 30% das crianças com PNA a bactéria invade a mucosa até alcançar a corrente sangüínea, causando bacteremia e, em alguns casos, sepse (principalmente neonatos). Pacientes com PNA têm inflamação da pelve e parênquima renal associada a sintomas sistêmicos; como febre, comprometimento do estado geral e leucocitose.

As alterações do parênquima renal podem reverter-se completamente cerca de quatro a seis meses após o tratamento adequado da PNA; porém, em algumas situações, podem evoluir com formação de cicatriz renal, devido à perpetuação da resposta inflamatória. A cicatriz pielonefrítica caracteriza-se pela substituição do tecido renal acometido por área de fibrose, ocasionando prejuízo da função renal. Em cerca de 6% a 15% das crianças investigadas por imagem pode-se observar seqüelas renais decorrentes das cicatrizes pielonefríticas; que podem evoluir para insuficiência renal crônica (IRC), hipertensão arterial ou proteinúria, na infância, adolescência ou vida adulta.<sup>3</sup> A incidência de complicações pode ser significativamente reduzida com diagnóstico e tratamento precoces da ITU, paralelamente ao acompanhamento clínico-laboratorial adequado do paciente.

A patogênese da cistite é semelhante, porém, o processo inflamatório está restrito ao trato urinário inferior, principalmente à mucosa vesical.

Em crianças pode-se utilizar uma forma de classificação mais simples e mais prática, que auxilia o manejo das infecções e também ajuda em sua interpretação quanto à etiologia. Esse modelo de classificação divide as infecções urinárias em dois grupos: (A) Primeira Infecção e (B) Infecção Recorrente. Entre as infecções recorrentes subdividiram-se os pacientes em três grupos: bacteriúria não resolvida, persistência bacteriana e reinfeção.

A primeira infecção é caracterizada como aquela documentada por uma urocultura positiva. Uma infecção recorrente pode ser causada por diversas razões. A bacteriúria não

resolvida é causada na maioria das vezes por um tratamento antimicrobiano inadequado, com níveis subterapêuticos ou má absorção, persistindo culturas sempre positivas, com o mesmo microrganismo. Nesses casos, a infecção pode ser resolvida geralmente após os resultados do perfil antimicrobiano, pois a antibioticoterapia pode ser ajustada adequadamente.<sup>2</sup>

A persistência bacteriana e a reinfecção são caracterizadas por um período de esterilização do trato urinário documentado por uroculturas negativas. No caso da persistência bacteriana o sítio de infecção não é erradicado e as culturas tornam-se positivas posteriormente, com o mesmo microrganismo causador da infecção anterior. Isso pode acontecer se os uropatógenos acometerem alguma localização que sirva de proteção contra a ação do antibiótico; como uma região de anormalidade anatômica, uma área necrótica, um cálculo ou ainda cateteres vesicais. Por isso, é de fundamental importância identificar essas regiões de anormalidades anatômicas e intervir nessas situações.<sup>2</sup> Em contraste, a reinfecção é caracterizada pela detecção de bactérias diferentes a cada nova infecção urinária, após negatificação da cultura. Isso pode ocorrer por colonização periuretral e perineal, facilitada pelo mecanismo de ascensão bacteriana.

Os principais uropatógenos responsáveis pela ITU são as enterobactérias *Escherichia coli*, que correspondem até 90% dos casos isolados. Entretanto, os agentes causais variam de acordo com a idade e comorbidades associadas.<sup>2</sup> É observada maior incidência de *Proteus mirabilis* no sexo masculino, responsável por 30% dos casos de ITU em meninos; enquanto *Klebsiella sp.* é encontrada predominantemente em recém-nascidos e *Staphylococcus saprophyticus* em adolescentes. Situações especiais como imunodepressão, manipulações cirúrgicas, malformações do trato urinário e cateteres podem predispor a microrganismos não habitualmente uropatogênicos e que são de difícil tratamento em infecções nosocomiais, como *Streptococcus* do grupo D (enterococos), *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Staphylococcus aureus* ou *epidermidis* e fungos (*Candida sp.*).<sup>2,3,7</sup>

A patogenicidade bacteriana na ITU é decorrente da interação entre fatores de resistência do hospedeiro (resposta imune, fatores genéticos e estruturais) e fatores inerentes ao uropatógeno, o que determinará a gravidade da infecção urinária e a forma de acometimento clínico. Os fatores que fazem com que as bactérias consigam evitar mecanismos de defesa do hospedeiro são conhecidos como fatores de virulência.<sup>2,7</sup>

A alta prevalência da *E. coli* deve-se ao fato de ser uma bactéria que possui vários fatores de virulência associados; como por exemplo, fatores de aderência, conhecidos como fímbrias de adesinas, que interagem com o epitélio da mucosa do trato urinário e facilita sua adesão e conseqüentemente a infecção e ascensão do trato urinário. Além disso, essas possuem mecanismos que interferem na fagocitose e destruição mediada por complemento. Produzem também toxinas como as hemolisinas que conferem a algumas cepas a capacidade de causar hemólise em graus variáveis e a aerobactina, que proporciona à bactéria capacidade de competir com o ferro necessário a seu metabolismo e crescimento. A toxina dermonecrótica participa na destruição das células do trato urinário ou pode causar paralisia da musculatura uretral, alterando a urodinâmica e favorecendo a ascensão bacteriana. A presença de porinas confere maior rigidez à parede bacteriana, protegendo de variações da osmolaridade urinária.<sup>2,3</sup>

Apesar dos diversos mecanismos bacterianos que propiciam a ocorrência de ITU, ascender o trato urinário não é tão simples. O trato urinário é um espaço fechado e normalmente estéril, revestido por um epitélio conhecido como epitélio de transição. O principal mecanismo de defesa contra a infecção urinária é o constante fluxo de urina dos rins para a bexiga, com completo fechamento da uretra, armazenando a urina na bexiga. Este “efeito de lavagem”, proporcionado pelo fluxo urinário, geralmente limpa o trato urinário dos patógenos. Ademais, a própria urina possui atividade antimicrobiana, devido ao pH ácido, às células polimorfonucleares e à glicoproteína de Tamm-Horsfall, que inibe a aderência bacteriana à parede da mucosa.<sup>2</sup>

O mecanismo de defesa do hospedeiro apresenta um conjunto de fatores inerentes ou adquiridos que o torna mais ou menos capaz de defender-se da agressão bacteriana. A presença de imunoglobulina A (IgA) secretora na urina parece ser um fator de proteção à ITU na infância e foi encontrada em níveis diminuídos na urina de crianças portadoras de ITU de repetição. O aleitamento materno exclusivo é um importante fator de proteção, pois é uma forma de suplementar o imaturo sistema imune do lactente com a passagem de IgA materna para a criança, além de fornecer lactoferrina e oligossacarídeos com propriedades anti-adesivas, diminuindo o risco de infecções do trato urinário graves em neonatos e lactentes jovens.<sup>2, 3</sup>

Crianças nascidas de parto normal de mães que apresentaram bacteriúria na gestação têm maior probabilidade de evoluir com pielonefrite, devido à colonização intestinal por bactérias uropatogênicas que pode ocorrer logo após o nascimento.<sup>4</sup> Alguns

indivíduos predispostos à ITU de repetição apresentam alta densidade de receptores específicos para fímbria P na área periuretral e nas células uroepiteliais, facilitando a colonização do trato urinário pela *E. coli* P frimbiada e aumentando o risco de infecção renal.<sup>4</sup>

O uso prévio de antibióticos também é relacionado à maior incidência de ITU, pois influencia na flora intestinal normal, causando um desequilíbrio e proliferação aumentada de outras bactérias, inclusive patogênicas.<sup>2</sup>

Alterações urodinâmicas, funcionais ou orgânicas que predisponham à formação de estase e de resíduo pós-miccional, assim como a presença de corpo estranho, como sonda vesical, podem dificultar a erradicação da bactéria e propiciar maior número de surtos de ITU. Por exemplo, crianças portadoras de constipação intestinal crônica são geralmente retentoras de urina e podem apresentar também outras disfunções miccionais associadas, cursando com aumento da capacidade vesical secundária a retenção urinária, estase e resíduo vesical pós-miccional. A correção simultânea dos hábitos intestinal e miccional é fundamental para obtenção de êxito no tratamento e diminuição de surtos de ITU.<sup>4</sup>

Em crianças maiores, outros fatores de risco estão relacionados, como a má higiene da região do prepúcio em meninos, ocasionando maior incidência de ITU em crianças não circuncidadas.<sup>2</sup> Em adolescentes, principalmente do sexo feminino, o contato sexual recente é um fator de risco importante e deve ser sempre investigada a presença de uma doença sexualmente transmissível (DST), ou até mesmo a associação entre ITU e DST. Após o intercuro sexual, virtualmente todas as mulheres apresentam bacteriúria. Apesar do mecanismo que torna essa relação pertinente não estar totalmente esclarecido, a teoria mais aceita é de que durante o intercuro sexual ocorre transferência bacteriana da região da vagina diretamente para o meato uretral, o que facilitaria a contaminação e conseqüentemente a ascendência bacteriana.<sup>2,3</sup>

A presença de anormalidades estruturais e funcionais do trato urinário prejudica a adequada eliminação de uropatógenos pelo fluxo urinário e predispõem a ITU de repetição, principalmente em crianças mais jovens.<sup>2</sup> As principais malformações associadas a ITU de repetição são o refluxo vesico-ureteral (RVU) e a existência de valva de uretra posterior. Estudos mostram que na presença de RVU não é necessário que a *E. coli* tenha capacidade de aderência para ascender ao trato urinário superior, portanto podemos observar pielonefrites causadas por bactérias que inicialmente não conseguiriam ascender o trato urinário.



As alterações anatômicas, além de provocar uma maior ocorrência de ITU baixa, aumentam a ocorrência de infecções do trato urinário superior e conseqüentemente a ocorrência de complicações graves, como a cicatriz renal.<sup>4</sup> Esta reflete o dano causado ao parênquima renal e, conseqüentemente, a perda de função do mesmo. A incidência de cicatriz renal tem relação com o grau de RVU, que pode necessitar de intervenção cirúrgica ou apresentar resolução espontânea.

Crianças com anormalidades funcionais do sistema urinário também têm maior probabilidade de desenvolver ITU. Na presença de bexiga neurogênica a estase urinária proporciona maior proliferação bacteriana e aumenta a ocorrência de ITU. Além disso, uma bexiga submetida a altas pressões em longo prazo leva ao RVU secundário, o que aumenta as chances de contaminação dos ureteres e conseqüentemente as chances de pielonefrite por ascensão bacteriana.<sup>4</sup>

A magnitude e a perpetuação da resposta inflamatória local por citocinas epiteliais modulam a ativação da resposta imunológica e inflamatória da mucosa. Logo após a interação da bactéria com a mucosa, ocorre o influxo de neutrófilos polimorfonucleares, células T e outras células inflamatórias, com liberação de interleucinas (IL-6 e IL-8) e complemento. A IL-6 é responsável pela febre e pela ativação da resposta na fase aguda da pielonefrite, estimulando a quimiotaxia de granulócitos ao local, que se aderem ao endotélio e podem causar obstrução capilar e isquemia renal. Essa interleucina não é encontrada na urina de crianças com febre de causa não renal. A IL-8 age no recrutamento de macrófagos até a superfície da mucosa, ativando o ICAM-1, responsável pelo aumento da permeabilidade dos capilares peritubulares, ocasionando leucocitúria. Após a migração de granulócitos para o lúmen tubular ocorre uma reperfusão, que provoca dano renal pela liberação de superóxido e seus metabólitos, ocasionando peroxidação da membrana lipídica.<sup>3</sup>

Portanto, as manifestações clínicas da ITU na infância são decorrentes da resposta inflamatória do hospedeiro, da faixa etária do paciente e do segmento acometido pela infecção. Em menores de 2 anos é muito difícil reconhecer sintomas urinários. Em crianças acima dessa idade, com controle esfinteriano (pré-escolares e escolares), a suspeita clínica baseia-se na presença de queixas urinárias, como disúria, polaciúria, retenção, tenesmo, urgência, incontinência e enurese secundária, que podem se associar a sintomas sistêmicos, como dor abdominal, vômitos, anorexia, prostração, febre, toxemia e irritabilidade.<sup>4</sup> Os quadros de adinamia, calafrios, dor abdominal e nos flancos são mais sugestivos de

pielonefrite aguda. Sintomas como enurese, urgência, polaciúria, disúria, incontinência e/ou retenção urinária com urina fétida e turva podem corresponder a um quadro de cistite.<sup>9</sup>

Em menores de 2 anos a sintomatologia urinária é pobre e as manifestações sistêmicas podem ser compatíveis com diversos outros quadros infecciosos extra-renais, dificultando a suspeita clínica de ITU e o precoce e adequado tratamento. É também nessa faixa etária que há maior risco de envolvimento do trato urinário superior, com bacteremia e sepse. Por isso, diversos estudos com crianças febris recomendam que todos os lactentes que apresentem febre de origem indeterminada por um período de 48 horas devem realizar urocultura para esclarecimento diagnóstico.<sup>10, 11</sup>

Diante da suspeita clínica de ITU, o pediatra deve investigar a história familiar e individual de uropatias congênitas e patologias do trato urinário. Apesar de alguns sinais e sintomas associados aumentarem a suspeita clínica de ITU, nenhum fator pode ser considerado como diagnóstico definitivo, sendo necessária a realização de exames laboratoriais confirmatórios. Contudo, uma história clínica detalhada e um exame físico minucioso podem excluir crianças de baixa suspeição para ITU e evitar a realização desnecessária de exames invasivos e onerosos.

O diagnóstico clínico de infecção do trato urinário na infância não é fidedigno e a abordagem adequada das crianças portadoras de ITU é primordial para evitar danos renais futuros; por isso, identificar precocemente e corretamente a infecção é crucial para evitar o tratamento e investigação da falsa ITU.

O diagnóstico de certeza é dado exclusivamente por meio da urocultura. O exame de elementos anormais e sedimento urinário (EAS) ou urina tipo I não é suficiente para o diagnóstico de ITU. Leucocitúrias estéreis podem ocorrer na presença de outros processos infecciosos ou inflamatórios não associados a ITU, como leucorréia, balanopostite, glomerulonefrite, viroses, gastroenterocolite, litíase e etc.<sup>4</sup>

O diagnóstico e o tratamento precoce, medidas preventivas e seguimento clínico-laboratorial podem alterar o prognóstico das crianças acometidas e evitar sérias complicações futuras como hipertensão arterial, insuficiência renal e transplantes renais.<sup>5</sup>

Antes do advento dos antibióticos, em especial as sulfas na década de 40, a mortalidade de neonatos e lactentes devido à pielonefrite aguda era de 20%, enquanto outros 20% evoluíam para insuficiência renal crônica e apenas 60% apresentavam cura.<sup>4</sup>

Com antibioticoterapia adequada e precoce a mortalidade por ITU atualmente é praticamente zero.

Portanto, é necessário estruturar um protocolo de atendimento de infecção do trato urinário em pediatria, visando realizar um tratamento e seguimentos adequados para cada faixa etária, proporcionando um melhor prognóstico para a doença renal na infância.

## **2. OBJETIVOS**

---

## **2.1. Objetivos Gerais**

Apresentar ao pediatra geral noções atualizadas sobre infecção do trato urinário e criar um protocolo clínico de avaliação, investigação e conduta na ITU em crianças na emergência infantil, que melhor se adapte a realidade do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS).

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

---

Foi realizada revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados MEDLINE, MDCONSULT, LILACS-BIREME e COCHRANE; sendo selecionados artigos publicados nos últimos vinte anos, abordando infecção do trato urinário na infância. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) infecção do trato urinário; 2) infância; 3) pielonefrite; 4) refluxo vesico-ureteral

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa, sendo selecionados de acordo com os critérios do Centro Oxford de Evidência. Após união das informações mais relevantes, adaptamos os protocolos já existentes na literatura ao nosso serviço e propomos uma nova abordagem.

### **3.1. Normas Bibliográficas Adotadas**

- Referências: adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

## **4. DISCUSSÃO**

---



A infecção do trato urinário na infância apresenta-se clinicamente diferente de acordo com a idade da criança, por isso optamos por estruturar um protocolo de atendimento de acordo com as peculiaridades de apresentação da ITU em cada faixa etária.

Dividimos três grupos: os menores de 2 meses, aqueles com idade maior que 2 meses e menor que 2 anos e os maiores de 2 anos de idade. É necessário estabelecer os principais sinais e sintomas prevalentes em cada grupo e orientar a prática médica adequada nos serviços de pronto atendimento infantil.

#### ***4.1 Quando suspeitar de infecção do trato urinário na infância?***

O primeiro passo para uma abordagem adequada da infecção do trato urinário na infância é reconhecer as crianças com maior suspeição clínica para ITU.

Em menores de 2 meses a infecção do trato urinário é particularmente grave e pode cursar com sepse, principalmente em neonatos, pois apresenta alto grau de envolvimento do trato urinário superior. A incidência de bacteremia e sepse tem sido relatada de 6% a 36%.<sup>12, 13</sup> Essa faixa etária apresenta fatores de risco próprios para ITU, como maior sensibilidade do parênquima renal e sistema imune imaturo.<sup>3</sup> A incidência de anormalidades anatômicas do trato urinário nessa faixa etária varia de 30 a 55%, principalmente o RVU.<sup>13</sup>

O exame morfológico fetal no pré-natal por meio da ultra-sonografia, com achados de hidronefrose, megaureter, rins císticos e alterações do sistema nervoso (meningomieloceles) pode prevenir quadros graves de infecção urinária e urosepse nos recém-nascidos, evitando também infecções de repetição que podem causar cicatrizes renais e insuficiência renal em longo prazo.<sup>9</sup> É necessária a instituição imediata de medidas para correção das anormalidades anatômicas e/ou funcionais e profilaxia antimicrobiana, quando indicado.

Os sintomas clínicos de ITU em menores de 2 meses são muito inespecíficos; variando desde sinais de toxemia grave à casos assintomáticos. Podem manifestar vômito, diarreia, irritabilidade, letargia, oligúria, poliúria, urina fétida, atraso no crescimento ou icterícia.<sup>13</sup> Garcia e Nager (2002)<sup>13</sup> realizaram investigação de ITU em menores de 2 meses que se apresentavam com icterícia, sem outras causas aparentes, e assintomáticos em relação à infecção. A incidência de ITU – urocultura positiva – em crianças assintomáticas, afebris e ictéricas foi de 7,5%; semelhante à incidência de ITU documentada em alguns estudos de causas de febre em menores de 2 meses de idade.<sup>12</sup> Os autores sugerem,

portanto, que a icterícia pode ser o primeiro sinal de ITU a manifestar-se em menores de 2 meses de idade, antes do aparecimento de outros sinais ou sintomas mais evidentes.<sup>13</sup>

A principal manifestação clínica de infecção bacteriana nessa faixa etária é a febre. Em estudos de investigação das causas de febre sem sinais localizatórios em crianças menores de 2 meses a prevalência de ITU variou de 1,8% a 7,5% e foi considerada a infecção bacteriana mais comum nessa faixa etária.<sup>12,15</sup> Pesquisando-se fatores demográficos e de prevalência que predis põem risco para ITU em menores de 2 meses, Zorc et al. (2005)<sup>15</sup> concluíram que crianças não circuncidadas e aquelas com febre maior do que 39°C apresentam risco aumentado de ITU na infância. A população brasileira não possui hábitos culturais de realização da circuncisão e a maioria das crianças é considerada não circuncidada e predisposta à ITU.

A bacteriúria pode estar presente em muitos casos de crianças febris menores de 2 meses, com prevalência de até 4,9%, mesmo que documentada infecção viral respiratória.<sup>16</sup> A ITU pode se manifestar em crianças sem sinais de infecção grave, com bom estado geral ao exame físico inicial.<sup>17</sup> A prevalência de ITU em menores de 2 meses de idade é alta e pode se tornar mais grave, causando bacteremia e sepse. O atraso na identificação da ITU nessa faixa etária pode ter um importante impacto na saúde da criança na vida adulta.<sup>17</sup>

Portanto, é consenso na literatura a investigação de ITU por meio de métodos de análise urinária e urocultura colhidas de maneira adequada em menores de 2 meses de idade que apresentem febre maior do que 39°C, sem sintomas evidentes de outra infecção bacteriana.<sup>15, 17, 18</sup>

Em crianças entre 2 meses e 2 anos de idade os sintomas clínicos de ITU também são muito inespecíficos e variáveis. Essas ainda não possuem controle esfinteriano para adequada coleta de urina para análise e cultura, sendo necessário, muitas vezes, exames invasivos, como a punção supra-púbica e a sondagem vesical.<sup>19</sup>

Hansson et al. (1999)<sup>20</sup> realizaram estudo multicêntrico na Suécia em 2.309 crianças menores de 2 anos de idade diagnosticadas com ITU. Foram encontrados na maioria dos casos sintomas agudos, principalmente a febre, maior do que 38,5°C em 77% das crianças. No momento do diagnóstico, 46% dos pacientes apresentavam febre por menos de 3 dias. A proteína C reativa (PCR) foi maior do que 20 mg/dL em 74% dos casos. A incidência de RVU em menores de 2 anos foi de 36% nas meninas e de 24% nos meninos.<sup>20</sup>

Em crianças maiores de 2 anos de idade, com controle esfinteriano, podemos encontrar queixas urinárias mais específicas, como disúria, polaciúria, retenção, tenesmo, urgência, incontinência e enurese secundária, que podem se associar a sintomas sistêmicos, como anorexia, prostração, febre, vômitos, dor abdominal, toxemia e irritabilidade.<sup>3</sup> Os quadros de adinamia, calafrios, dor abdominal e nos flancos são mais sugestivos de pielonefrite aguda. Sintomas como enurese, urgência, polaciúria, disúria, incontinência e/ou retenção urinária com urina fétida e turva podem corresponder a um quadro de cistite.<sup>9</sup>

O exame físico deve abranger aspectos nutricionais, como o crescimento ponderoestatural e o desenvolvimento neuropsicomotor. Em crianças maiores, a percussão lombar pode evidenciar forte reação dolorosa – Sinal de Giordano positivo. Em alguns casos, palpação das lojas renais pode evidenciar um aumento do volume renal – hidronefrose associada – e a persistência de bexiga palpável após micção sugere um processo obstrutivo ou disfunção vesical.<sup>9</sup> É importante o correto exame físico da genitália em ambos os sexos, para descartar sinéquia de pequenos lábios nas meninas e estreitamentos do prepúcio que dificultam a exposição do meato uretral nos meninos; bem como detectar a presença de vulvovaginites ou balanopostites, que podem levar a um quadro laboratorial de falsa ITU.

Devido ao desafio em diagnosticar a ITU na infância, especialmente entre as crianças menores de 2 anos, Shaikh et al. (2007)<sup>21</sup> realizaram um estudo de meta-análise visando esclarecer sintomas e sinais clínicos que favoreçam a suspeita clínica de ITU, de acordo com cada faixa etária: os menores de 2 anos e os de 2 a 18 anos, considerados capazes de verbalizar sintomas clínicos de ITU.<sup>21</sup> No primeiro grupo foi observado que apenas a febre pode ser manifestação de ITU e a duração e intensidade da febre são considerados fatores de risco. Observou-se maior incidência de ITU em temperaturas maiores do que 39° C e por mais de 24 horas. Se associado a outros sintomas e na ausência de outro foco infeccioso (otite média aguda, infecções de vias aéreas superiores, gastroenterite aguda, etc), a acurácia diagnóstica aumenta. Em crianças maiores de 2 anos, o sintoma mais associado a ITU foi dor abdominal, sendo observado também lombalgia, disúria e incontinência.<sup>21</sup> Outro fator de risco importante para qualquer faixa etária é a história prévia de ITU ou malformação anatômica do trato urinário. A combinação de febre maior do que 39°C, por mais de 24 horas e um ou mais sintomas clínicos aumentou significativamente a chance de diagnóstico de ITU.<sup>21</sup>

Portanto, os autores em questão sugerem suspeitar de ITU em crianças menores de 2 anos, com febre maior que 39°C, por mais de 24 horas e sem outro foco infeccioso aparente, que podem apresentar-se apenas com sintomas inespecíficos, como irritabilidade, inapetência, vômito e diarreia. Em crianças maiores, valorizar queixas como dor abdominal, disúria, urgência miccional, incontinência, dor suprapúbica, lombalgia e febre.<sup>21</sup>

Gorelick e Shaw (2000)<sup>22</sup> observaram que existem 5 fatores de risco principais para maior suspeição clínica de ITU que podem orientar a necessidade de realização de exames complementares. A presença de 2 ou mais dos seguintes fatores garante 95% de sensibilidade e 31% de especificidade para suspeita clínica de ITU: idade menor do que 12 meses, raça branca, temperatura maior ou igual a 39°C, por 2 dias ou mais, e a ausência de outra causa para a febre ao exame físico.<sup>22</sup>

Huang et al. (2007)<sup>23</sup> investigaram os principais sintomas clínicos e exames laboratoriais que ajudassem na diferenciação entre pielonefrite aguda e cistite na infância; comparando com uroculturas e exame de cintilografia renal com ácido dimercaptossuccínico (DMSA), considerado o padrão-ouro para o diagnóstico de pielonefrite.<sup>23</sup> Localizar o sítio de infecção é fundamental para orientar uma terapêutica adequada, visando à melhor escolha da via de administração da medicação e o tempo total de tratamento.<sup>5</sup> O tratamento adequado da PNA diminui o risco de complicações futuras graves, como hipertensão arterial, com graus variados de insuficiência renal.<sup>6, 20</sup>

Em relação aos achados clínicos, foi observado que crianças com PNA permaneceram com febre por mais tempo antes do tratamento e demoraram mais para diminuir a febre após início da terapêutica do que crianças sem PNA. Entretanto, não foi observada nenhuma outra variável clínica estatisticamente significativa.<sup>23</sup> Quando foram analisados exames laboratoriais, observou-se um aumento significativo do PCR e contagem de leucócitos em pacientes com PNA quando comparados a pacientes sem PNA.

Garin et al. (2007)<sup>5</sup> não encontraram resultados estatisticamente significantes para determinar os sintomas clínicos que indicassem pielonefrite ou cistite em crianças menores de 2 anos.<sup>5</sup> Em relação aos parâmetros laboratoriais, foram observados maiores níveis de leucocitose, PCR e VHS (velocidade de hemossedimentação) em crianças portadoras de PNA quando comparadas a crianças com cistite, conforme relatos prévios.<sup>24, 25</sup> Entretanto, a literatura é muito divergente em relação ao ponto de corte utilizado para determinar os valores de PCR, leucocitose e VHS que definem o sítio da infecção, tendo em vista que a

sensibilidade é prejudicada quando a especificidade é aumentada e vice-versa. Não foi observado aumento de acurácia quando analisados todos os parâmetros laboratoriais simultaneamente.<sup>25</sup>

Alguns estudos recentes têm avaliado o uso de procalcitonina como marcador sensível e específico para o diagnóstico de PNA.<sup>26, 27, 28, 29</sup> Porém, os estudos ainda não são conclusivos.<sup>29</sup> Garin et al. (2007)<sup>5</sup> recomenda a realização de cintilografia renal com DMSA para definir adequadamente o sítio da infecção e orientar a melhor conduta terapêutica, já que não é possível definir em crianças menores sintomas específicos de PNA ou um ponto de corte laboratorial que determine se a criança é portadora de PNA ou cistite.<sup>5</sup>

Portanto, os achados clínicos e laboratoriais podem ajudar na suspeição clínica de ITU na infância, porém o diagnóstico de certeza deve ser realizado por meio de urocultura.

#### ***4.2 Coleta de amostra urinária – mitos e verdades.***

A partir de uma história e exame físico detalhados, pode-se selecionar as crianças com maior suspeição clínica para ITU, que deverá ser confirmada por meio de urocultura colhida de maneira adequada. A análise de elementos anormais do sedimento urinário (EAS) ou urina tipo I não é suficiente para o diagnóstico de ITU, porque pode apresentar grande porcentagem de falso-positivos, de acordo com métodos de coleta ou em situações de leucocitúria estéril.<sup>3</sup> Portanto, apenas a leucocitúria isolada não é diagnóstico de ITU, deve ter bacteriúria, encontrada através de urocultura.<sup>30</sup>

O diagnóstico adequado da ITU na infância é fundamental e o tratamento, investigação e acompanhamento da falsa ITU são totalmente infundados, onerosos e desnecessários, além de não serem isentos de risco e efeitos colaterais produzidos pelas medicações e radioatividade na investigação por imagem.<sup>3</sup>

O EAS pode apresentar alguns elementos que sugerem ITU, como aspecto turvo, densidade urinária baixa (devido a nefrite tubulointersticial), pH alcalino (sugere infecção por *Proteus*, que tem a habilidade de desdobrar a amônia e alcalinizar a urina), cilindros leucocitários, bacteriúria ou teste de nitrito positivo. A análise inicial de amostra urinária pode ser realizada por técnicas convencionais, com urina centrifugada, ou por meio de análise avançada, com o uso de hemocitômetro.<sup>8</sup>

Na urina centrifugada é realizada a análise por microscopia, que consiste em contar a quantidade de leucócitos por campo e é padronizada como sendo sugestiva de ITU

quando for encontrado mais do que 5 leucócitos/campo, definida como piúria ou leucocitúria. A sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo positivo desse método para identificação de ITU são considerados inaceitavelmente baixos, com identificação correta de apenas 30-50% dos casos de ITU.<sup>8,12</sup> Pode haver ausência de piúria em 20% a 50% das ITUs.<sup>30</sup> Existem algumas condições que podem indicar piúria, na ausência de ITU, como na presença de processos infecciosos ou inflamatórios, em que não há infecção do trato urinário – como leucorréia, balanopostite, glomerulonefrite, viroses, gastroenterites, litíase, desidratação grave, apendicite e etc.<sup>3,9</sup>

Na análise por microscopia também foram observadas correlações sugestivas de ITU quando encontradas mais de 5 hemáceas/campo e mais de 2+/4+ de bactérias.<sup>31</sup> Pode haver também hematúria microscópica na presença de cistite aguda.<sup>32</sup> Porém, pode-se observar hematúria isolada em casos de glomerulonefrites, com dismorfismo eritrocitário.<sup>30</sup> Cilindros leucocitários sugerem envolvimento renal, mas são mais difíceis de aparecer na prática. Se a criança for assintomática e apresentar uma análise urinária normal, é provável que não tenha ITU. Porém, se a criança apresentar sintomas, a ITU deve ser considerada mesmo com análise urinária normal.<sup>32</sup>

Por meio da análise avançada de amostra de 1 ml de urina não centrifugada pelo uso de uma câmara graduada, o hemocítmetro, foi encontrada sensibilidade de 96% em adultos sintomáticos com ITU, a partir da contagem de elementos figurados urinários, com piúria definida como a presença de pelo menos 10 leucócitos/mm<sup>3</sup> em urina não centrifugada.<sup>8,33</sup> Na análise avançada foram encontrados melhores índices de valor preditivo positivo e de sensibilidade, 93,1% e 84,5%, respectivamente; enquanto esses valores por meio da análise convencional foram de 80,8% e de 65,6%, respectivamente.<sup>8,34</sup>

Outra desvantagem da análise convencional é que esta é realizada com técnicas metodológicas heterogêneas em relação ao volume a ser analisado, duração, intensidade da centrifugação e número de campos analisados à microscopia. A técnica do hemocítmetro é mais homogênea, pois utiliza um volume fixo de urina e contagem de elementos em campo graduado.<sup>8</sup>

Outros métodos realizados são os testes rápidos de fita diagnóstica – leucocitoesterase e nitrito – e o Gram de gota de urina centrifugada ou não centrifugada. A leucocitoesterase (LE) consiste em uma enzima liberada pelos leucócitos na urina. O nitrito é convertido a partir de nitrato urinário na presença de algumas bactérias, em infecções causadas por enterobactérias, como a *E. Coli*, e sugere ITU. A ausência de nitrito não

exclui a presença de outras bactérias como *S. Saprophyticus* e enterococos.<sup>31</sup> O teste de nitrito positivo é mais específico no diagnóstico de ITU do que a LE. (87% e 54%, respectivamente). LE sozinha tem sensibilidade de 77% e nitrito positivo tem sensibilidade de 81%. Quando ambos são positivos a sensibilidade aumenta para 94%.<sup>31</sup> Existem algumas situações que podem falsear o teste de nitrito negativo e devem sempre ser consideradas: dieta com inadequada ingestão de nitrato, má acondicionamento da fita, pH urinário muito baixo (<6,0), além disso, a vitamina C pode prevenir a reação química que ocasiona a positividade no teste de fita diagnóstica.<sup>31</sup>

O método de Gram consiste na coloração de gota de urina não centrifugada para pesquisa de bactérias – bacterioscopia. A presença de uma ou mais bactérias gram-negativas correlaciona-se fortemente com bacteriúria significativa demonstrada pela urocultura. É um dos métodos mais sensíveis (96,2%) e específicos (93%), com valor preditivo positivo de 85% quando associado à piúria.<sup>9, 31</sup> É um exame muito útil, de pronta e fácil realização, de baixo custo e que não necessita de grandes recursos técnicos. Pode ser usado para controle de tratamento e quimioprofilaxia de ITU.<sup>9</sup> Porém não está disponível em muitos serviços porque demanda tempo para sua realização e técnicos treinados.

Gorelick e Shaw (1999)<sup>35</sup> realizaram um estudo de meta-análise para avaliar esses métodos, com a intenção de verificar qual dos testes pode ser mais confiável para a suspeição de ITU. Foi observado que a presença de qualquer contagem bacteriana ao Gram de urina não centrifugada corresponde à melhor combinação de sensibilidade (93%) e especificidade (95%). Em relação aos testes rápidos de fita, foi observada sensibilidade de 88% para LE ou nitrito e especificidade de 96% quando os dois fatores foram positivos. Os piores índices de sensibilidade e especificidade foram observados pela presença de piúria, com grandes variações de sensibilidade e especificidade respectivamente, de 67% e 79% para valores maiores do que 5 leucócitos/campo em urina centrifugada e 77% e 88% para leucócitos maiores que 10/mm<sup>3</sup>, em urina não centrifugada, pela análise avançada. Observou-se ainda que a porção inicial da urina coletada por sondagem vesical apresenta maior possibilidade de detecção de leucocitúria e bacteriúria do que a porção final, podendo corresponder à contaminação, e foi recomendado desprezar os primeiros 3 ml da coleta para evitar resultados falso-positivos.<sup>35</sup>

Herr et al. (2001)<sup>32</sup> observou que apenas a presença de piúria se mostrou muito insensível (54% de sensibilidade) e que apenas a presença de bacteriúria foi responsável por uma sensibilidade de 86%, mas uma especificidade baixa (63%) para determinar o

diagnóstico de ITU com certeza na análise convencional e que esses valores se mostraram muito mais confiáveis para análise avançada. Testes negativos foram associados à uroculturas negativas em 99,3% dos resultados.<sup>32</sup>

Segundo Berg (1992)<sup>36</sup>, se a análise ampliada da amostra urinária resultante de testes para nitrito, leucocitoesterase e microscopia se mostrar alterada, observa-se 99,8% de sensibilidade e 70% de especificidade para o diagnóstico de ITU, e todos esses testes se mostram melhores do que a presença de piúria em urina centrifugada. A análise avançada, em urina não centrifugada, também representa bons resultados de sensibilidade e especificidade, porém, é um método ainda em estudos e de custo muito alto para ser utilizado rotineiramente. Portanto, a partir desses resultados os autores sugerem que em crianças febris e sem controle esfinteriano, quando não houver necessidade imediata de início de antibioticoterapia, a amostra inicial de urina seja obtida por saco coletor, por se tratar de método mais simples e de fácil aceitação. Se pelo menos um dos itens, estudados na avaliação ampliada da amostra de urina se apresentar alterado, deve-se proceder à coleta de urina por método invasivo. Por outro lado, no caso da avaliação ampliada da amostra urinária mostrar-se normal, a criança pode ser observada, sem necessidade de obtenção de urocultura.<sup>8, 36</sup>

Muitos estudos foram realizados para verificar se a análise urinária avançada poderia substituir a realização de urocultura e diminuir o custo, o uso de métodos invasivos e o tempo para o resultado da cultura. Porém, esses métodos não foram capazes de detectar ITU em todas as crianças com febre e sintomas miccionais, quando comparados a resultados de uroculturas. Conclui-se, portanto, que a urocultura deve ser obtida em todas as crianças com suspeita clínica de ITU e que uma urocultura positiva é essencial para o diagnóstico definitivo de ITU.<sup>37</sup>

A adequada coleta da urina é imprescindível para se evitar resultados falso-positivos e existem vantagens e desvantagens relacionadas aos diferentes métodos de coleta. Nos pacientes com controle esfinteriano, o jato médio (JM) é o modo ideal de coleta de urina para ambos os sexos e essa deve coletada após limpeza da genitália com água e sabão.<sup>9</sup> Nas crianças sem controle esfinteriano pode-se coletar a urina por três métodos principais: saco coletor (SC), punção suprapúbica (PSP) ou sondagem vesical (SV). Em qualquer método de coleta, a amostra deve ser analisada prontamente ou mantida sob refrigeração, porque se permanecer por mais de 60 minutos em temperatura ambiente pode haver crescimento de contaminantes e resultar em falso positivo.<sup>32</sup>



Durante os intervalos entre as micções, a uretra distal multiplica sua contagem de bactérias e atinge altos índices de contaminação. Por isso, a coleta urinária deve desprezar o jato inicial e utilizar o jato médio para cultura de urina. Por meio dessa técnica, consideram-se significativas contagens de bactérias gram-negativas maiores ou iguais a 100.000 UFC/ml (unidades formadoras de colônias por mililitro). Contagem menor é duvidosa e pode indicar contaminação.<sup>3</sup> Porém, se a criança apresentar sintomatologia clínica, deve-se considerar valores entre 50.000 e 100.000 UFC/ml decorrentes de hidratação excessiva, fluxo urinário aumentado ou antibioticoterapia empírica prévia (figura 01).<sup>9</sup>

Se for realizado o método de coleta por meio do saco coletor, idealmente estéril, os cuidados com higiene devem ser redobrados e deve haver uma perfeita adaptação do adesivo ao contorno da genitália, com trocas a cada 30 minutos, no máximo, até que a amostra de urina seja obtida.<sup>9</sup> É um método amplamente utilizado e de menor acurácia; porém, apresenta grande valor preditivo negativo, importante para triagem inicial de ITU na infância. Se forem encontrados valores na urocultura menores do que 10.000 UFC/ml pode-se considerar o exame negativo, representando apenas a flora bacteriana usual da uretra anterior.<sup>37</sup> Quando encontrado mais de 100.000 UFC/ml pode-se considerar urocultura positiva (figura 01). A identificação de duas ou mais cepas bacterianas diferentes na cultura de mesma amostra urinária deve ser considerada como contaminação e o exame deve ser repetido.

A Academia Americana de Pediatria (1999)<sup>19</sup> (AAP) elaborou normas para o manejo de ITU na infância, por meio de uma revisão detalhada da literatura e consulta a especialistas na área, e recomenda que a coleta por meio de SC tem valor apenas para exame inicial de triagem e para a exclusão de ITU, quando a urocultura for negativa; e que deve ser repetido o exame, se for positivo, por meio de método de maior confiabilidade, como a PSP, SV e JM, antes do início do tratamento e seguimento. Portanto, há a recomendação da coleta por método invasivo adequado se houver necessidade de início imediato de antibioticoterapia.<sup>8,19</sup> Nos casos em que a análise urinária for positiva, a criança for sintomática e houver crescimento de apenas uma espécie bacteriana na cultura, com mais de 100.000 colônias, podemos considerar que há uma ITU presumível.<sup>32</sup>

O índice de falso-positivo na urocultura coletada por meio de SC pode ser de até 85%.<sup>4</sup> Foi observado um grande número de falso-positivos em uroculturas de neonatos realizadas por saco coletor, devido ao alto índice de contaminação por bactérias de região

periuretral.<sup>38</sup> Além disso, a análise urinária não foi observada como boa preditora de ITU nessa faixa etária.<sup>12</sup> Por isso, nesses pacientes recomenda-se a coleta de amostra urinária por meio de método invasivo (PSP ou SV) para confirmação diagnóstica. As crianças menores que 2 meses de idade correspondem a uma faixa etária predisposta à urosepse e com grande incidência de malformações do trato urinário, de rara sintomatologia específica para ITU, sendo necessário um diagnóstico, tratamento e investigação adequados para se evitar complicações futuras, como insuficiência renal.

A punção suprapúbica é considerada o método de coleta ideal, porque a bexiga é idealmente estéril e qualquer crescimento bacteriano pode ser considerado como ITU, independente do número de colônias; exceto quando for observado o crescimento de estafilo-coagulase-negativo, que deve ser maior do que 3.000 UFC/ml.<sup>3,9</sup> É o procedimento de melhor sensibilidade, que consiste de método invasivo, pela introdução, após assepsia rigorosa, de agulha montada em seringa, 2 cm acima da sínfise púbica, em um ângulo de 10 a 30° da perpendicular, em uma profundidade de 2 a 3 cm, aspirando a urina da bexiga por pressão negativa no êmbolo.<sup>9,8</sup> É uma técnica segura e de execução relativamente fácil, necessitando apenas de treinamento técnico. Particularmente útil em crianças com menos de 1 ano de idade, em que a bexiga é extra-pélvica. As complicações são raras, podendo ocorrer hematúria microscópica (2%) ou macroscópica, ambas benignas e transitórias. A penetração acidental de alças intestinais é rara e não causa nenhum problema além da contaminação da amostra coletada. A PSP é mais difícil em crianças maiores de 1 ano de idade, principalmente devido aos aspectos psicológicos, mas a técnica pode ser facilitada por aspectos anatômicos até os 3-4 anos de idade.<sup>3</sup> É um método de grande auxílio diagnóstico nos casos em que a coleta por meio do saco coletor se torne muito duvidosa ou inviável, como casos de diarreia aguda, dermatite perineal, vulvovaginites ou balanopostites.<sup>9</sup> A PSP é considerada o padrão-ouro para a coleta de amostra urinária no diagnóstico de ITU e, por ser um método invasivo, requer treinamento técnico adequado.

A coleta por sondagem vesical é também um método invasivo, com baixo risco de contaminação se realizada boa assepsia local, considerado opção segura e simples para coleta de urina. A urocultura pode ser considerada positiva em amostras com mais de 1.000 UFC/mL.<sup>3</sup> Alguns autores só consideram positivas amostras com pelo menos 10.000 UFC/mL e mesmo assim há evidências de amostras entre 10.000 e 49.000 UFC/mL que sugeriam contaminações.<sup>39</sup> Portanto, consideram-se positivas amostras entre 1.000 e 50.000 UFC/mL.<sup>9</sup> A urina obtida por SV tem sensibilidade de 95% e especificidade de

99% em comparação à coletada por PSP. O risco de introdução da infecção em lactentes através da cateterização transuretral não está precisamente determinado, mas é consenso que esse risco é suficientemente baixo para que o método seja recomendado com segurança.<sup>19</sup>

McGillivray et al. (2005)<sup>39</sup> realizaram um estudo visando comparar a análise urinária por fita e microscopia em amostras colhidas por meio de SC e SV da mesma criança. Foi encontrada uma alta sensibilidade e baixa especificidade nas amostras colhidas por SC e uma baixa sensibilidade e alta especificidade em amostras colhidas por SV. A maior sensibilidade é muito útil na prática médica, porque possibilita a triagem de crianças com resultado negativo para ITU, evitando a realização da SV em crianças com baixa suspeição para ITU, sendo realizada apenas a coleta por SC, método não invasivo e simples. A alta sensibilidade na coleta por SC pode ser explicada pela presença de leucócitos e bactérias no intróito vaginal das meninas e no prepúcio dos meninos. Os autores sugerem uma SV seletiva, baseada na triagem inicial por meio da análise urinária coletada por SC associada aos fatores de risco predisponentes à ITU, como malformações do trato urinário, história de ITU prévias, imunossupressão e sintomas urinários.<sup>39</sup>

A Academia Americana de Pediatria (1999)<sup>19</sup> apresenta duas opções para o manejo da ITU em crianças febris de 2 meses a 2 anos de idade que necessitam de antibioticoterapia imediata: sondagem vesical para todas as crianças com suspeita de ITU ou a obtenção inicial de uma análise urinária pelo método mais conveniente possível e, se a análise da amostra sugerir ITU, coletar nova amostra urinária por meio de PSP para a realização de cultura.<sup>19</sup>

O estudo realizado na Suécia, por Hansson et al. (1999)<sup>20</sup>, observou alta taxa de coleta de urina por saco coletor em crianças abaixo de 2 anos de idade, em 50% dos casos. A PSP foi realizada em 39%, predominantemente em menores de 1 ano. O JM foi o método de escolha em 11% das crianças, o que demonstra a predileção pela coleta por método não invasivo.<sup>20</sup> Greaves e Buckmaster (2001)<sup>40</sup> realizaram um programa educacional visando a racionalização da coleta urinária para otimização do diagnóstico de ITU. Após a fase de capacitação o número de amostras colhidas por SC diminuiu de 60% para 14%, com redução significativa dos diagnósticos falso-positivos e inconclusivos de ITU.<sup>40</sup>

A recomendação da AAP é a coleta por método invasivo, predominantemente a PSP, em crianças menores de 2 anos de idade, para se evitar falso-positivos e o acompanhamento desnecessário de falsas-ITUs.<sup>19</sup>

Em menores de 2 meses de idade, a ITU pode ser muito grave, cursando com urosepse, e deve ser diagnosticada prontamente para que se inicie tratamento adequado imediato e investigação de malformação do trato urinário, muito prevalente nessa faixa etária. Por isso, recomendamos a coleta de amostra urinária por punção suprapúbica ou sondagem vesical nessa faixa etária de maior risco.

Em crianças sem controle esfínteriano, entre 2 meses e 2 anos de idade, sugerimos a coleta inicial por meio de saco coletor, com solicitação de EAS e bacterioscopia com coloração de Gram. No serviço em questão – Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), localizado em Brasília-DF – não dispomos de análise avançada de urina não centrifugada por meio de hemocítômetro. Pela análise convencional pode-se verificar a presença de piúria, aglomerados de piócitos, hematúria e teste de nitrito positivo. A piúria é muito sensível, porém pouco específica e deve ser analisada em associação com os outros fatores e a clínica da criança. Consideramos piúria positiva quando for encontrado mais do que 5 leucócitos/campo em urina centrifugada, desde que não haja excesso de células epiteliais no exame, que sugerem contaminação e má técnica de higienização, indicando a repetição do mesmo. O método de Gram é um dos métodos mais sensíveis e específicos, com alto valor preditivo positivo quando associado à piúria e os dois exames podem ser utilizados em conjunto para crianças com suspeita clínica de ITU. Aglomerados de piócitos e teste de nitrito positivo são muito sugestivos de ITU. Cilindros leucocitários podem ser considerados patognômicos de pielonefrite aguda, porém são muito raros na prática clínica.<sup>41</sup>

Como o teste realizado por saco coletor possui grande sensibilidade e alto valor preditivo negativo é muito útil para triagem inicial das crianças que devem ser tratadas para ITU e, principalmente, para a exclusão de ITU na infância. É recomendada, portanto, a coleta inicial de urina para análise por meio do saco coletor em crianças de 2 meses a 2 anos de idade, respeitando-se técnicas de higiene e o tempo de permanência da saco coletor aderido a pele da criança.

Se a criança apresentar EAS, teste de nitrito positivo e/ou Gram sugestivos de ITU, associado a sinais e sintomas que indiquem sua internação e início imediato de antibioticoterapia, como desidratação, toxemia ou baixa aceitação da medicação via oral;

deve-se proceder então à coleta de urocultura por método invasivo, punção suprapúbica ou sondagem vesical, antes do início do tratamento. A média de internações por ITU no HRAS é de 12 internações/mês o que corresponde a 3,4% das internações. Considerando que o número de crianças que necessitam ser internadas para tratamento de ITU, por mês, é relativamente baixo, torna-se viável a coleta adequada da urocultura por pessoal previamente treinado, visando a redução de tratamento e seguimento desnecessários e onerosos da falsa-ITU, que pode ser encontrada em até 85% dos casos coletados por saco coletor.<sup>3</sup>

Entretanto, se a criança se apresentar em bom estado geral e for possível tratamento domiciliar por via oral, deve-se coletar urocultura inicialmente por saco coletor e aguardar o resultado em até 72 horas. Se negativo, pode-se suspender a terapia medicamentosa. Se a urocultura for positiva, deve-se avaliar a resposta clínica da criança. Se essa apresentar resposta clínica favorável, mantém-se o antibiótico. Se não apresentar melhora clínica, deve-se indicar internação e proceder à coleta de nova urocultura por método invasivo e iniciar antibioticoterapia parenteral.

Em maiores de 2 anos de idade, o método ideal sugerido é a coleta por meio de jato médio, evitando-se falso-positivos e assegurando um melhor prognóstico para a doença renal.

Método de Coleta de Amostra Urinária	Urocultura positiva (UFC/mL)
Jato Médio	>100.000
Saco Coletor	>100.000
Punção Suprapúbica	Qualquer valor detectado
Sondagem Vesical	Entre 1.000 e 50.000

Figura 01: Interpretação do resultado de urocultura colhida para diagnóstico de ITU na infância de acordo com os métodos de coleta de amostra urinária.

#### **4.3 Como abordar as crianças com ITU na emergência infantil?**

A abordagem da criança com diagnóstico de ITU na emergência infantil envolve, simultaneamente, dois aspectos fundamentais: a erradicação do agente infeccioso, com uso posterior de quimioprofilaxia, se necessário; e o estudo morfofuncional do trato urinário, visando prevenir os danos renais.

Após a coleta adequada de exames laboratoriais deve-se questionar a necessidade de tratamento medicamentoso imediato da ITU.<sup>37</sup>

#### ***4.3.1 Erradicando o agente infeccioso responsável pela ITU.***

Na abordagem inicial da criança com ITU na emergência infantil deve-se optar inicialmente pela resolução dos sintomas agudos, como tratamento da febre e da dor com antitérmicos e analgésicos e restauração do quadro de hidratação da criança. Deve ser abordado também o hábito miccional da criança, com orientação para micção em dois tempos, visando diminuir o resíduo miccional.<sup>42</sup> As meninas devem estar sentadas ao urinar, com os dois pés totalmente apoiados no chão, com a finalidade de relaxar a musculatura perineal e facilitar o completo esvaziamento vesical. Considera-se que o intervalo adequado entre as micções em crianças com controle esfinteriano seja de aproximadamente 3 horas.<sup>3</sup> É importante abordar também o tratamento da constipação intestinal, das parasitoses intestinais, a higienização do trato urinário e um aporte hídrico adequado. A constipação intestinal pode favorecer estase urinária e resíduo vesical pós-miccional, aumentando o risco de novo surto de ITU.<sup>42</sup> A família do paciente deve ser orientada em relação às recorrências e deve estar ciente de que esse pode apresentar episódios recorrentes de ITU na infância e que apenas 20 a 30% das crianças terão um único episódio.<sup>3</sup>

Alguns autores sugerem que a antibioticoterapia deve ser iniciada imediatamente após a coleta de urina para urocultura, pois a demora para começar o tratamento é fator de risco para o aparecimento de lesão renal, com presença de cicatriz que pode evoluir para atrofia renal, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência renal crônica.<sup>3</sup> Deve ser feita uma escolha entre o tratamento hospitalar, por via parenteral (endovenosa ou intramuscular), ou o tratamento ambulatorial, por via oral. A escolha do antimicrobiano é empírica e é necessário, portanto, conhecer a prevalência da flora bacteriana local e o índice de resistência aos antimicrobianos. Deve-se levar em consideração história prévia de recorrência e questões sociais como o custo da medicação, a posologia e a adesão ao tratamento. Opta-se por antibióticos de boa penetração renal, com espectro adequado e não-nefrotóxico.<sup>9</sup> A seleção bacteriana é outro importante fator que deve ser considerado na escolha do antibiótico. Na maioria das vezes, as bactérias uropatogênicas são provenientes do intestino grosso e migram para o trato urinário por via ascendente. Portanto, deve-se escolher antimicrobianos que consigam atingir altas concentrações no

trato urinário, sem repercussão significativa no trato gastrointestinal, visando a preservação da flora intestinal normal e as defesas do paciente.<sup>3</sup>

A principal bactéria responsável pela ITU é a *Escherichia coli*, em até 90% dos casos, seguida por outras enterobactérias.<sup>2</sup> Observa-se grande incidência de *Proteus mirabilis* no sexo masculino, *Klebsiella sp.* em recém-nascidos e *Staphylococcus saprophyticus* em adolescentes. Situações especiais como imunodepressão, manipulações cirúrgicas, malformações do trato urinário e cateteres podem predispor a microrganismos não habitualmente uropatogênicos e que são de difícil tratamento em infecções nosocomiais, como *Streptococcus* do grupo D (enterococos), *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Staphylococcus aureus* ou *epidermidis* e fungos (*Candida sp.*).<sup>2, 3, 7</sup> Um estudo realizado em 2008 no presente serviço<sup>43</sup>, HRAS, verificou um predomínio de 56% da *E. coli* entre os agentes responsáveis pela ITU na infância. Em segundo lugar, a bactéria mais prevalente foi *Proteus mirabilis* predominantemente em meninos e *Klebsiella sp.* foi encontrada no período neonatal.<sup>43</sup>

A alta prevalência da *E. coli* deve-se aos seus diversos fatores de virulência: fímbrias de adesinas, toxinas que têm propriedades inflamatórias e imunomoduladoras, hemolisinas, aerobactina, toxina dermonecrótica, porinas e outros.<sup>2,3</sup> Com relação ao gênero *Proteus*, pode-se destacar o fato de que algumas cepas têm a capacidade de decompor uréia em gás carbônico (CO<sub>2</sub>) e amônia (NH<sub>3</sub>), o que ocasiona a alcalinização da urina e propicia a formação de cálculos de estruvita, nos quais pode ocorrer incorporação de bactérias, resultando em uma infecção de difícil tratamento. Nesse caso, é importante tratar simultaneamente o cálculo e a infecção.<sup>3</sup> Pacientes internados em hospitais e submetidos à manipulação do trato urinário, principalmente no período neonatal, são muito acometidos por *Klebsiella*. É observado em ambiente hospitalar uma alta frequência de cepas resistentes à maior parte dos antimicrobianos, levando muitas vezes ao uso de antibioticoterapia combinada. As bactérias do gênero *Pseudomonas aeruginosa* são responsáveis por infecções geralmente graves e de difícil erradicação, que acometem principalmente indivíduos imunodeprimidos. São importantes agentes causadores de infecções intra-hospitalares, em pacientes submetidos a cateterismo, cirurgia de vias urinárias, malformações ou obstruções do trato urinário. As bactérias do gênero *Staphylococcus* também têm uma associação maior com infecções intra-hospitalares, cateterização das vias urinárias e apresentam grande incidência entre adolescentes do sexo feminino, sexualmente ativas. Podemos encontrar ainda a presença de mais de uma espécie

de bactéria responsável pela infecção. Esse achado pode significar que a infecção é mista, ou que uma das bactérias é contaminação, ou ainda que se trate de uma contaminação de amostra, sendo necessário um novo exame para confirmação diagnóstica e escolha da terapêutica adequadamente.<sup>3,4</sup>

A escolha do antimicrobiano deve também ser baseada na idade da criança e na gravidade da infecção.<sup>9</sup> Se a criança apresentar bacteriúria assintomática o tratamento medicamentoso está contra-indicado, devido a possibilidade de ocorrer substituição da bactéria, geralmente de baixa virulência, por cepa de maior virulência. Isso acontece porque o paciente tende a recolonizar o trato urinário poucas semanas após o uso do antibiótico.<sup>3</sup>

Em menores de 2 meses de idade o esquema de antibiótico necessita ser de amplo espectro, já que estes pacientes podem evoluir com bacteremia e sepse e são considerados potencialmente de risco e portadores de ITU complicada, independente da sintomatologia. Tradicionalmente o esquema de escolha empírico é ampicilina com aminoglicosídeo quando o quadro clínico é grave e sugestivo de sepse. Também pode ser usada cefalosporina de terceira geração, porém não tem cobertura contra enterococos. Nessa faixa etária o tratamento deve ser iniciado de imediato, sempre por via endovenosa, após coleta de urocultura por PSP.<sup>42</sup> Segundo Pereira (2008)<sup>43</sup>, no HRAS houve um predomínio de menores de 2 meses de idade entre os pacientes atendidos, correspondendo a quase 40% dos casos.<sup>43</sup> Por isso opta-se nesse serviço por realizar a terapia total endovenosa (de 7 a 14 dias), devido a grande incidência de casos graves nessa faixa etária.

Em crianças maiores de 2 meses, sem sinais de toxemia, hidratadas e em bom estado geral, com boa aceitação da medicação via oral, o tratamento pode ser ambulatorial. Naquelas com febre muito alta, toxemiadas, desidratadas, com vômitos persistentes, o tratamento de escolha deve ser realizado com a criança hospitalizada e imediatamente, após obtenção de amostra de urina para cultura, por meio de PSP ou SV, de acordo com as orientações da AAP.<sup>9, 19, 37</sup>

Uma variedade de agentes antimicrobianos tem sido utilizada para o tratamento da PNA aguda na infância (administrados via oral ou via endovenosa), sem consenso de qual é o mais efetivo. Vários autores recomendam começar a terapia antimicrobiana por via parenteral em crianças menores de 2 meses e naqueles maiores que apresentem suspeita de PNA.<sup>19, 44, 45</sup> Nos casos de pielonefrite complicada recomenda-se o tratamento parenteral com cefalosporina de terceira geração, ceftriaxona ou cefotaxime. Se na coloração com



Gram for visualizado coco gram-positivo ou nenhum organismo for visualizado, deve-se associar ampicilina.<sup>37</sup>

O emprego de esquemas curtos de tratamento ou doses únicas não é recomendado no tratamento da ITU na infância, pois pode condicionar resistência bacteriana. Foi realizado um estudo no serviço de nefrologia pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo visando à comparação entre o esquema usual de tratamento por 10 dias e dose única. Observou-se que o tratamento com dose única foi efetivo em apenas 60% dos casos de cistite e 20% das pielonefrites, sendo considerado ineficaz.<sup>3</sup> Habitualmente se utilizam esquemas terapêuticos com sete a dez dias de duração. Revisões sistemáticas de tratamento da cistite na infância não mostraram diferença na eficácia da terapia por 7-14 dias quando comparada com 2-4 dias, entretanto, é consenso que terapia em dose única não é eficaz na infância e, portanto, não é recomendada.<sup>37, 46, 47, 48, 49</sup> Deve-se considerar ainda o fato de que se a medicação por via oral não for bem tolerada ou for administrada de forma inadequada, pode-se aumentar o risco de lesões renais graves.<sup>44</sup> Outro fator importante ao se determinar o tempo total de tratamento da ITU na infância é a dificuldade em se distinguir cistite e pielonefrite; além do risco de a criança apresentar malformações anatômicas do trato urinário, como o RVU, que podem favorecer a instalação de PNA e cicatrizes renais, causando dano renal crônico.<sup>8</sup> Por isso, alguns autores recomendam que continue se utilizando a terapêutica durante 7 a 14 dias, até que existam métodos mais precisos de determinação do sítio da ITU, principalmente em crianças menores de 2 anos.<sup>49, 50</sup> Se a resposta clínica não for satisfatória após 3 dias de tratamento, deve-se alterar a terapia para outro antibiótico susceptível, baseando-se no resultado da urocultura previamente colhida.<sup>37</sup>

Alguns estudos recentes mostraram que não há diferença estatisticamente significativa na eficácia do antimicrobiano administrado por 3 dias via endovenosa seguida por 7 a 11 dias de antibiótico via oral quando comparado com 10 a 14 dias de antibiótico por via oral. Os dados comparados foram do uso oral de cefixime ou amoxicilina-clavulanato por 10 ou 14 dias e cefotaxime ou ceftriaxona endovenoso por 3 dias, seguido por antibióticos via oral por 7 ou 11 dias. Não foram evidenciadas diferenças a curto ou longo prazo, como resposta clínica, reinfecção ou cicatriz renal após 6 meses do tratamento, sugerindo boa eficácia da medicação administrada por via oral. Por isso, alguns autores recomendam que crianças com ITU febril podem receber antibiótico oral, como cefalosporinas, amoxicilina-clavulanato ou sulfametoxazol-trimetropim.<sup>37, 44, 45, 51</sup> A AAP

(1999)<sup>19</sup> recomenda que a criança sem comprometimento do estado geral e sem vômitos pode receber a terapêutica inicial por antibióticos por via oral ou por via parenteral, a critério médico, sem prejuízo na absorção ou diminuição da eficácia.<sup>19</sup> Devemos garantir também que o paciente terá condições de obter a medicação prescrita para a terapêutica oral total e que terá acesso pronto ao serviço de saúde caso persista com febre após 72 horas do início do tratamento, ou antes, se apresentar sinais de piora ou vômitos incoercíveis.<sup>8, 45</sup>

O tempo total ideal de terapêutica antimicrobiana na PNA ainda não está estabelecido. Algumas recomendações sugerem que seja feito o tratamento de 7 a 14 dias.<sup>19, 52, 53</sup> Foi analisado o tratamento por 42 dias e comparado com 10 dias de tratamento. Observou-se que a terapia mais prolongada resultou em menores recidivas no primeiro mês após o término do tratamento, mas não houve diferenças nas recidivas após 2 meses. Isso se deve provavelmente ao fato de que as terapias mais prolongadas podem prevenir contra reinfecções pelo mesmo patógeno, mas não por outras bactérias.<sup>44</sup> Outros autores preferem manter o tratamento por 14 dias quando a criança apresenta suspeita clínica de PNA ou mau estado geral. Entretanto, não existem estudos comparando resultados de eficácia com 10 e 14 dias de tratamento.<sup>8</sup>

Os resultados da urocultura e do antibiograma normalmente estão disponíveis após 48-72 horas da coleta. Se o patógeno for sensível ao antibiótico usado e a criança estiver melhorando, deve-se continuar o tratamento por via parenteral até estar afebril por 48 horas. A terapia parenteral pode então ser substituída por antibiótico por via oral que seja efetivo contra o patógeno isolado na cultura e deve ser realizado um total de 10 a 14 dias de tratamento.

Em relação aos antimicrobianos orais, pode-se utilizar nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetropim, amoxicilina associada ao clavulanato, ácido nalidíxico, outras quinolonas ou cefalosporina de primeira geração. Os antibióticos de escolha por via endovenosa são as cefalosporinas de primeira e de terceira gerações e os aminoglicosídeos. Não existem muitos estudos que comparem a eficácia dos antibióticos mais usados por via oral (amoxicilina-clavulanato, sulfametoxazol-trimetropim e cefalexina). Também não foi encontrado uma comparação entre o uso de terapia endovenosa com cefalosporina de terceira geração e gentamicina isolada ou combinada.<sup>44, 54, 55, 56</sup>

No presente serviço, HRAS, foi realizado um estudo para verificar o índice de resistência bacteriana aos principais antimicrobianos utilizados em crianças menores de 12

anos de idade.<sup>43</sup> Segundo Pereira (2008)<sup>43</sup> foi verificado um percentual de 69,8% de resistência a ampicilina-sulbactam, não sendo, portanto, recomendado como droga de escolha no tratamento da ITU.<sup>43</sup>

O sulfametoxazol associado ao trimetoprim pode ocasionar uma discreta repercussão na flora intestinal normal e é amplamente utilizado nos EUA, tanto para tratamento quanto como para profilaxia da ITU, porque atinge altas concentrações em vias urinárias. Porém, é uma medicação que tem apresentado índices crescentes de resistência nos últimos anos e em alguns serviços foram observados índices de resistência de até 60%.<sup>42, 3</sup> O uso de maneira indiscriminado e inadequado pela automedicação, muitas vezes em infecções virais, pode explicar as altas taxas de resistência bacteriana. No HRAS, foi verificado um percentual de 52,7% de resistência ao sulfametoxazol-trimetoprim e por isso não é recomendado seu uso para tratamento da ITU na infância.<sup>43</sup>

A nitrofurantoína é um medicamento de baixo custo, o que favorece uma maior adesão ao tratamento. É um derivado do nitrofurano, que possui atividade bacteriostática quando em baixas doses, por ação na síntese de RNA mensageiro bacteriano e bactericida em altas doses, pois provavelmente provoca alterações no DNA da bactéria.<sup>57</sup> Praticamente não tem repercussão sobre a flora intestinal normal do paciente. Além disso, nos últimos anos os índices de resistência a essa droga permaneceram inalterados, mantendo índices menores de 10% de resistência.<sup>3</sup> Neste serviço cerca de 15% das bactérias são resistentes à nitrofurantoína.<sup>43</sup> Entretanto, não tem penetração no tecido renal e não é indicada nos casos de PNA. Sua excreção é exclusivamente por via renal e não pode ser utilizada quando a taxa de filtração glomerular for menor do que 50%.<sup>42</sup>

A literatura médica mostra um índice de resistência normalmente maior que o encontrado no estudo realizado por Pereira (2008)<sup>43</sup> no presente serviço, que encontrou 13% de resistência a amoxicilina associada ao clavulanato.<sup>43</sup> É uma medicação de boa absorção oral e não sofre interferência com a alimentação. Um dos maiores inconvenientes do tratamento com amoxicilina/clavulanato é a sua grande interferência na flora intestinal, o que pode causar pressão seletiva para bactérias resistentes, e em longo prazo pode propiciar a ocorrência de novos episódios de ITU, porém com bactérias mais resistentes. Há relatos de que as penicilinas podem causar diminuição transitória da resistência vaginal à colonização por *E. Coli* uropatogênica e aumentar transitoriamente a predisposição à ITU.<sup>3</sup> Neste serviço opta-se pela não utilização de amoxicilina/clavulanato para o tratamento de ITU, pois pode-se utilizar outras medicações que não predisõem a pressão

seletiva de bactérias resistentes e têm menor interferência na flora intestinal, reservando-se este antibiótico para tratamento de outros focos infecciosos.

As cefalosporinas de primeira e de terceira gerações têm boa penetração nos tecidos renais e podem ser usadas em cistites ou PNA.<sup>42</sup> A cefalexina, embora seja beta-lactâmico, apresenta uma concentração bem maior na urina que os outros antibióticos dessa família, sendo por isso uma escolha bem melhor que a amoxicilina. A cefalexina é efetiva contra boa parte das cepas bacterianas, mas apresenta algum grau de repercussão na flora intestinal normal, o que pode levar à colonização por patógenos multirresistentes e em alguns casos, pode predispor a recorrências de ITU.<sup>3</sup> Em nosso serviço foi verificada uma resistência de 11% a cefalexina e é uma droga de boa aceitação oral e de fácil posologia, disponível na secretaria de saúde, favorecendo a escolha do antimicrobiano.<sup>43</sup>

O ácido nalidíxico é uma droga bem tolerada, de baixo custo, com poucos efeitos colaterais e que causa discreta repercussão na flora intestinal do paciente.<sup>3</sup> Entre os antibióticos de uso oral, foi o que apresentou menores níveis de resistência no HRAS.<sup>43</sup> O ácido nalidíxico foi a primeira droga do grupo das quinolonas a ser descoberta. As quinolonas têm efeito bactericida e agem inibindo a enzima DNA girase, envolvida no processo de superespiralamento do DNA bacteriano, essencial para replicação.<sup>57</sup> O principal efeito colateral observado em poucos lactentes é o abaulamento da fontanela (pseudotumor cerebral), mas é considerado uma droga segura para administração na faixa etária pediátrica, se prescrito para crianças acima de 6 meses.<sup>57</sup> O sintoma geralmente melhora rapidamente, em torno de 48 horas após a suspensão da droga.<sup>3</sup> Trata-se de uma droga eficiente, barata, de poucos efeitos adversos e bem tolerada. É uma escolha freqüente para o tratamento de infecções que permitem a antibioticoterapia em ambiente domiciliar.

O ciprofloxacino é outra droga da família das quinolonas e é considerada a mais potente quinolona contra microorganismos gram-negativos e bastante efetivo contra *Pseudomonas*. Pode ser administrado tanto por via oral quanto endovenosa, sendo que por via oral é absorvida cerca de 70% da dose administrada. É um medicamento de alta eficácia para tratamento de infecções de trato urinário. A principal contra-indicação para uso em pacientes pediátricos se deve ao fato de causar lesões na cartilagem de crescimento em modelos experimentais animais, entretanto esse efeito não foi provado em seres humanos.<sup>57</sup> Portanto, as quinolonas podem ser utilizadas em casos de indicações precisas, como em infecções complicadas causadas por pseudomonas ou em casos de sepse grave.

Alguns estudos recentes mostram que são bem toleradas em terapêutica por curto período de tempo.<sup>50</sup> Em nosso serviço a resistência ao ciprofloxacino foi de cerca de 2%.<sup>43</sup>

Para tratamento por via endovenosa, no estudo de Pereira (2008)<sup>43</sup> todos os antibióticos pesquisados apresentaram um nível de resistência de até 12,5%, como é o caso da cefazolina. Trata-se de uma cefalosporina de primeira geração, e era indicada para infecções causadas por bactérias gram-positivas e gram-negativas sensíveis, incluindo *E. coli*, *Proteus* e *Klebsiela*; ou seja, era uma excelente escolha em casos de pacientes com ITU que necessitassem de internação hospitalar, mas seu uso disseminado proporcionou aumento da resistência em alguns serviços. Porém, essa resistência aumentada não foi evidenciada em nosso serviço e pode ser uma droga de boa escolha no tratamento de infecções não complicadas em maiores de 2 anos de idade.

Entre as cefalosporina de segunda geração, foi estudada a resistência bacteriana à cefuroxima. Embora apresentasse um nível de resistência pequeno, de apenas 3% das bactérias sensíveis, esse não é um antibiótico adequado para infecções do trato urinário, pois, tanto para casos não complicados quanto para aqueles de maior gravidade, existem antibióticos com ação mais satisfatória.<sup>43</sup>

O ceftriaxone é uma cefalosporina de terceira geração, de dose única diária e sem complicações de nefrotoxicidade. Pode ser utilizada por via intramuscular, caso seja necessário e é uma boa alternativa para aqueles pacientes em que não é possível obtenção de acesso venoso; além de permitir, em alguns casos, que o paciente receba alta hospitalar e retorne uma vez ao dia para aplicação da medicação. Entretanto, seu uso disseminado deve ser desestimulado, porque é uma droga que provoca indução de resistência e existem alternativas medicamentosas de menor impacto na seleção bacteriana. Além disso, deve-se ter cautela no uso em recém-nascidos, pois pode competir com a bilirrubina e aumentar o risco de kernicterus, por ter elevada ligação protéica.<sup>58</sup>

O cefepime é uma cefalosporina de quarta geração, de espectro extremamente amplo, com potente atividade contra as bactérias gram-negativas e contra gram-positivas e *Pseudomonas*, além de ser eficiente contra as bactérias produtoras de beta-lactamases. A resistência relatada no HRAS foi de menos de 1%.<sup>43</sup> Entretanto, seu uso rotineiro não é indicado e deve ser reservada para os casos graves, em que o paciente apresenta-se com aspecto de septicemia.

Os aminoglicosídeos são drogas de eliminação renal e conseguem atingir altas concentrações no parênquima renal sendo, por isso, considerados boa escolha no

tratamento da PNA.<sup>3</sup> A gentamicina é um aminoglicosídeo de uso endovenoso e que atinge altos níveis de concentração no trato urinário, sem repercussão significativa na flora intestinal; além de tratar com sucesso infecções causadas por bactéria do gênero *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E.coli* e *Proteus*. Apresenta uma ação sinérgica quando usada em associação com os beta-lactâmicos, como as cefalosporinas e as penicilinas.<sup>59</sup> Uma desvantagem dos aminoglicosídeos é que eles são potencialmente nefrotóxicos e ototóxicos, o que torna obrigatório o controle de função renal durante o tratamento.<sup>3</sup> A nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos é diretamente relacionada à posologia, ao uso simultâneo com outras drogas nefrotóxicas, ao uso em pacientes desidratados, com cirrose grave e sepse. Inicialmente foram utilizados duas ou até mesmo 3 vezes ao dia, porém verificou-se que em dose única diária apresentam menor toxicidade que em doses fracionadas. É observada alteração na filtração glomerular em cerca de 5% a 25% dos pacientes submetidos a tratamento e pode ocorrer elevação dos níveis de creatinina sérica em cerca de 5 a 10% dos pacientes. Quando o medicamento é retirado aos primeiros sinais de elevação dos níveis de creatinina, a nefrotoxicidade tende a se reverter.<sup>59</sup> A ototoxicidade é relatada em cerca de 0,5% a 25% dos pacientes, variando de acordo com a posologia, idade dos pacientes e uso anterior de outras drogas. A principal alteração encontrada é na função vestibular e particularmente grave, porque é irreversível. Deve ser considerado o fato de que a ototoxicidade pode se manifestar após a suspensão da droga. Foi verificada resistência de 11,5% para uso de gentamicina no HRAS.<sup>43</sup> Pode ser administrada também por via intramuscular e alguns trabalhos mostram boas experiências com uso de doses diárias de gentamicina seguidas de acompanhamento domiciliar. Porém, essa é uma conduta que exige grande adesão do paciente e acesso fácil ao serviço de saúde, para garantir o término do tratamento. Em menores de 2 meses, a gentamicina pode ser utilizada em associação com ampicilina para garantir uma ampliação do espectro antimicrobiano e associar efeito sinérgico, devido a gravidade da ITU nessa faixa etária. Em nosso serviço é o antibiótico de escolha para tratamento de casos de ITU que necessitem de tratamento hospitalar, quando há comprometimento importante do estado geral, tendo em vista que os efeitos colaterais relatados não são tão frequentes quando for administrado em dose única diária.

Outro aminoglicosídeo que pode ser utilizado, em casos reservados, é a amicacina. É resistente à inativação por enzimas produzidas pelas enterobactérias e *Pseudomonas*. Portanto, é ativa contra a maioria das bactérias em que a gentamicina não é efetiva, o que,

a torna uma importante alternativa no tratamento dos casos de ITU não resolvidos após uso de gentamicina. No HRAS a resistência à amicacina foi de apenas 2%.<sup>43</sup>

De acordo com o exposto optamos em nosso protocolo pelos seguintes esquemas antimicrobianos. Em menores de 2 meses: gentamicina, associada ou não a ampicilina, uso endovenoso durante 7 a 14 dias. Em crianças de idade entre 2 meses e 2 anos: se houver necessidade de internação, iniciar com antibiótico endovenoso, preferencialmente gentamicina e ceftriaxona, como segunda escolha em PNA graves. Se a criança tiver condições de tratamento ambulatorial, pode-se utilizar ácido nalidíxico nas crianças maiores de 6 meses ou, como segunda escolha, cefalexina/nitrofurantoína. Em crianças maiores de 2 anos de idade: opta-se pelo uso de cefazolina endovenosa em casos que necessitem de internação, mas não apresentem sinais importantes de comprometimento urinário alto. Em crianças com quadro sugestivo de PNA, opta-se pelo uso endovenoso de gentamicina, e ceftriaxona como segunda escolha, até permanecer afebril por 48 horas, quando o antibiótico pode ser administrado via oral, preferencialmente ácido nalidíxico ou cefalexina/nitrofurantoína. Devido aos altos índices de resistência ao sulfametoxazol-trimpetropim, opta-se em não utilizá-lo para o tratamento da ITU na infância.

Durante a internação da criança deve-se iniciar o estudo de imagem, visando à busca de malformações do trato urinário que predisõem a ITU de repetição. Até o completo esclarecimento do quadro clínico e exclusão de RVU grave, deve-se iniciar a profilaxia antimicrobiana. A taxa de recorrência da ITU em meninas é de cerca de 50%, a incidência de cicatriz renal após o primeiro episódio de ITU é de 5% a 15 % e aumenta a cada nova infecção, por isso é importante a prevenção de novos episódios de ITU e o seguimento adequado desses pacientes.<sup>60</sup> O objetivo da quimioprofilaxia é manter dose de antimicrobiano na bexiga que impeça a multiplicação bacteriana no trato urinário.<sup>8</sup> Os estudos comprovam que doses subinibitórias dos antimicrobianos habitualmente utilizados para tratamento da ITU podem atingir concentrações urinárias suficientes para inibir a multiplicação de bactérias uropatogênicas e diminuir a predisposição do hospedeiro a novos surtos de ITU.<sup>3</sup> O risco de efeitos colaterais com o uso prolongado de antimicrobianos é de 8% a 10%, sendo a maioria de baixa gravidade, como náuseas, vômitos e reações cutâneas; entretanto, aumenta a possibilidade de desenvolvimento de resistência antimicrobiana da flora intestinal e orofaríngea.<sup>61,62</sup> Duas revisões foram realizadas visando o esclarecimento da eficácia da profilaxia em crianças sem evidência de malformação do trato urinário, mas foram observados grandes déficits metodológicos nos

estudos analisados e verificou-se que quando a qualidade do estudo é pobre, a estratégia estudada tende a ser superestimada e há necessidade de novos estudos com critérios metodológicos adequados e com enfoque nos grupos estratificados pelo risco de ITU recorrente, para que possa se chegar a uma conclusão acurada sobre essa conduta. Por isso, deve ser feito o diagnóstico correto da ITU, evitando-se profilaxia em situações de falsa-ITU, já que existe a possibilidade de desenvolvimento de bactérias resistentes com o seu uso. Pode-se instituir a quimioprofilaxia em casos de ITU recorrente associados a condições que predisõem à estase urinária como, por exemplo, constipação intestinal e disfunção miccional, enquanto se investe com afinco no tratamento destas condições.<sup>8</sup>

Nos casos de RVU, existem autores que recomendam a profilaxia apenas para RVU de altos graus e não utilizam a profilaxia nos graus I e II. Entretanto, muitos estudos continuam a recomendar a profilaxia com antimicrobiano para qualquer grau de RVU documentado após episódio de ITU. Até que mais estudos esclareçam a melhor forma de conduzir os casos de RVU, optamos pela proposta conservadora de instituir e manter a quimioprofilaxia em toda criança menor de 5 a 7 anos (idade acima da qual raramente observa-se a formação de nova cicatriz pielonefrítica), com RVU primário (independente do grau), enquanto ele estiver presente. Outras indicações de profilaxia são: portadores de ITU associada a patologias urinárias cirúrgicas sem correção, durante a investigação morfofuncional do trato urinário com uretrocistografia miccional (UCM) e pacientes que apresentam reinfecções de repetição, mesmo que o estudo morfofuncional inicial do trato urinário esteja normal. Nesses pacientes deve-se utilizar a profilaxia por 6 a 12 meses.<sup>9</sup> Essa quimioprofilaxia é de essencial importância nos 2 primeiros anos de vida, nos quais se instala a maioria das cicatrizes no parênquima renal.<sup>3, 8</sup>

A suspensão da quimioprofilaxia pode ser indicada quando: 1) uroculturas de controle forem persistentemente negativas. Inicialmente são realizados exames mensais de EAS e urocultura. Nos casos de paciente assintomático e com uroculturas negativas, opta-se pela realização da urocultura a cada 2 meses. 2) se houver o desaparecimento do RVU na UCM, ou em crianças maiores de 7 anos, mesmo com persistência do RVU.<sup>3</sup> O tratamento medicamentoso profilático deve ser diminuído gradualmente e devem ser observados os cuidados gerais de micção, hábitos intestinais e de higiene. O prognóstico pode ser considerado favorável quando não houver novas cicatrizes renais ao DMSA de controle.<sup>3</sup>



Alguns estudos mostraram que a droga de melhor eficácia e segurança para quimioprofilaxia é a nitrofurantoína, apesar da intolerância gástrica, principalmente no início do tratamento. As principais drogas usadas para profilaxia são: nitrofurantoína, sulfametoxazol-trimetoprim e cefalexina. Nos pacientes menores de 2 meses, opta-se pelo uso de cefalexina e após essa idade usa-se a nitrofurantoína ou sulfametoxazol-trimetoprim.<sup>9</sup> O uso de nitrofurantoína e sulfas não é recomendado abaixo de 2 meses de idade. Neste serviço indicamos a quimioprofilaxia de acordo com o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos, com doses baixas de cefalexina em menores de 2 meses e nitrofurantoína ou cefalexina em crianças maiores, conforme tabela 01.

Tabela 01: Opção de antimicrobianos usados para quimioprofilaxia de ITU.

Droga	Dose (mg/kg/dia)	Posologia
Nitrofurantoína	1 a 2 mg	Dose única diária
Sulfametoxazol-trimetoprim	5 a 10 mg (de sulfa)	Dose única diária
Cefalexina	¼ da dose de tratamento	Dose única diária

A urina usualmente torna-se estéril 24-48 horas após o início do tratamento antimicrobiano. A persistência do crescimento bacteriano pode indicar resistência bacteriana ou anormalidade anatômica grave do trato urinário.<sup>42</sup> A urocultura de controle é realizada de dois a cinco dias após o término da antibioticoterapia para confirmação da cura.<sup>3</sup> Durante o tratamento a criança deve ser acompanhada em relação a melhora clínica e laboratorial, pela ausência de febre, melhora dos vômitos e da dor abdominal, diminuição dos níveis de leucócitos, ausência de sinais sugestivos de ITU ao EAS e melhora do hemograma e do PCR. Atualmente não é indicada mais a coleta de urocultura de rotina após 72 horas de terapêutica, pois diversos estudos evidenciaram que os parâmetros clínicos têm estreita correlação com a “cura bacteriológica”. Essa prática não é recomendada pela Academia Americana de Pediatria no consenso de 1999 e não será adotada neste serviço, pois não tem evidências clínicas favoráveis e implica em exame invasivo, com aumento do custo do tratamento e do tempo de internação.<sup>19</sup> Oreskovic e Sembrano (2007)<sup>63</sup> realizaram um estudo retrospectivo em menores de 18 anos com diagnóstico de ITU e observaram que pode-se correlacionar a melhora clínica e laboratorial

da criança com a erradicação do agente infeccioso.<sup>63</sup> A urocultura de controle tem indicações precisas e deve ser solicitada apenas em casos específicos, quando o paciente não apresentar resposta clínica satisfatória após 48 horas de tratamento antimicrobiano.

#### ***4.3.2 O estudo morfofuncional do trato urinário.***

A investigação por imagem do trato urinário está indicada após o primeiro episódio de ITU na infância, desde que bem documentada, em qualquer idade e para ambos os sexos, de acordo com peculiaridades de cada faixa etária. Essa ampla investigação se deve a freqüente associação de ITU com anomalias do trato urinário, principalmente o RVU e os processos obstrutivos. Essas anomalias propiciam novos surtos de ITU, principalmente de PNA, por mecanismos de ascensão bacteriana. A principal defesa do trato urinário contra a invasão, fixação e multiplicação bacteriana é o livre fluxo da urina, que promove um “efeito de lavagem”, desde sua formação no parênquima renal até o seu armazenamento temporário na bexiga, seguido da micção. Os estudos mostram que quanto menor a faixa etária do paciente, maior a probabilidade desses apresentar malformações urinárias. A alteração anatômica mais prevalente é o RVU, em até 50% dos casos, e esse é um importante fator facilitador da ascensão bacteriana ao parênquima renal e conseqüente formação de cicatriz renal, mesmo por cepas bacterianas sem fatores especiais de virulência.<sup>42, 64</sup> A investigação de imagens envolve tempo, custo e muitas vezes é realizada por método invasivo e com radiação ionizante, por isso é recomendado só realizar os estudos de imagem se a ITU for confirmada por urocultura coletada de maneira adequada, excluindo-se os casos falsos-positivos.

Os principais objetivos do estudo por imagens do trato urinário são: detectar condições predisponentes da infecção e dos surtos de recidivas, avaliar a presença de lesão renal e estabelecer conduta para prevenir o agravamento desta, visando um melhor prognóstico para o paciente. São utilizados exames ultra-sonográficos, radiológicos, cintilográficos, urodinâmicos e urológicos. Nenhum exame permite a avaliação completa do trato urinário, devendo-se, portanto, conjugar os diferentes métodos, de acordo com cada caso.

A ultra-sonografia (US) do trato urinário é o exame inicial de escolha por se tratar de método seguro, não-invasivo, de baixo custo, sem efeitos colaterais e poder ser realizado na fase aguda da ITU. O exame fornece noção estrutural do parênquima renal,

topografia e dimensões do rim e da bexiga, rastreando malformações do trato urinário superior e inferior. É possível evidenciar rim em ferradura, rim único, duplicação ou dilatação ureteral, etc. A identificação de rim único ou displásico orienta a terapêutica mais agressiva do RVU.<sup>65</sup> Também é possível a visualização de sinais sugestivos de obstrução do trato urinário e disfunções vesicais.<sup>9</sup> Algumas alterações são sugestivas de PNA, como aumento do volume renal, alterações da ecogenicidade do parênquima, perda da visualização normal das pirâmides renais e dilatações pielocaliciais. Entretanto, possui a desvantagem de ser examinador-dependente e sua qualidade pode variar de acordo com a experiência do examinador. A sensibilidade da US no diagnóstico de PNA pode variar de 11% a 60%, com média de 42%; por isso, não é o exame de escolha para diagnóstico de PNA.<sup>4</sup> Tem baixa sensibilidade para detecção de RVU e não pode descartar nem mesmo a presença de graus elevados dessa uropatia, podendo apenas mostrar sinais indiretos de sua existência. Os ureteres só podem ser vistos na presença de dilatações acentuadas. Hidronefroses detectadas pela ultra-sonografia gestacional podem indicar malformações do trato urinário e são úteis na prevenção de danos renais posteriormente.<sup>3</sup>

A uretrocistografia miccional (UCM) é o método que melhor define a morfologia do trato urinário inferior, analisando uretra, bexiga e ureteres. É possível identificar anomalias e disfunções vesicais, como divertículos, bexiga neurogênica, ureteroceles e trabeculações, assim como obstruções infravesicais, como a válvula de uretra posterior (VUP). É o exame de escolha para identificação do RVU e classificação do grau de acometimento, que varia de I a V, de acordo com extensão do refluxo e associação com dilatação do ureter e da pelve renal. A história natural difere de acordo com o grau do RVU, pacientes com graus mais elevados de RVU têm de 4 a 6 vezes mais chance de desenvolver cicatriz renal do que aqueles com baixos graus de RVU. Além disso, o tratamento do RVU difere de acordo com o grau do mesmo.<sup>4</sup>

Alguns autores recomendam que a UCM seja realizada, pelo menos, duas semanas após o término do tratamento medicamentoso de erradicação do agente infeccioso, com urocultura pós-tratamento negativa, e em vigência de quimioprofilaxia antimicrobiana, devido aos riscos de traumatismos de uma mucosa urinária ainda inflamada e disseminação da infecção.<sup>9, 42</sup> Outros estudos defendem que essa seja realizada após 4 a 6 semanas do tratamento da infecção aguda, para evitar a supervalorização do grau do refluxo pela eventual ação de endotoxinas sobre o ureter e o diagnóstico de RVU transitório decorrente da ação bacteriana na junção vesicoureteral, verificado em estudos experimentais em

animais.<sup>3,37</sup> Tem a desvantagem de ser um método invasivo que requer o preparo emocional da criança de maior idade para que ela colabore de forma efetiva durante a realização do exame.

A urografia excretora (UE) restringe-se aos casos suspeitos de malformações ureterais, como duplicação ou implantação anômala. É também útil nos casos de obstrução do trato urinário de correção cirúrgica e requer detalhes anatômicos. É possível a identificação de rim pélvico, rim em ferradura e ureterocele. Tem baixa sensibilidade para visualização de cicatrizes renais.<sup>42</sup> Não é mais utilizada rotineiramente devido aos riscos do contraste iodado e alta carga de radiação, além de necessitar de preparo prévio intestinal.<sup>9, 67</sup> Portanto, a avaliação inicial de imagem deve ser feita pela ultra-sonografia de rins e de vias urinárias em todas as crianças, deixando-se a urografia excretora para casos selecionados como, por exemplo, imagens ultra-sonográficas que necessitem de elucidação morfológica.

Os exames de medicina nuclear são menos agressivos do que os exames radiológicos e mais precisos na determinação de lesões do parênquima renal. Também são essenciais na avaliação das obstruções ureterais superiores, como nas estenoses da junção ureteropélvica (JUP). A cintilografia renal com ácido dimercaptossuccínico (DMSA) é também chamada de cintilografia renal estática, porque o DMSA, ligado ao  $^{99}\text{Tc}^m$ , é captado pelas células tubulares renais e excretado lentamente. Ele se fixa predominantemente na camada cortical do rim, 30 vezes mais do que na camada medular e; por isso, a captação do DMSA reflete a integridade funcional do parênquima renal, principalmente no que se refere ao córtex. Aproximadamente 60% da dose administrada se liga às células tubulares e uma parte é excretada pela urina, fornecendo excelente visualização do parênquima renal funcionando e permitindo a avaliação quantitativa, absoluta e relativa de cada rim. Assim, fornece avaliação morfológica e funcional por meio da detecção da radiação por aparelhos de gama-câmara.<sup>9, 67</sup> É um método bastante seguro, que não envolve o uso de contraste iodado e a dose de radiação é de cerca de 1/8 da dose de radiação da urografia excretora convencional. Apresenta sensibilidade de 98% e especificidade de 100% no diagnóstico de cicatrizes renais.<sup>9</sup> As imagens obtidas são de alta resolução, não necessita de preparo intestinal prévio e utiliza radiofármaco que não provoca reações alérgicas. Na PNA a concentração do DMSA pode estar afetada por alteração do fluxo intrarenal ou da reabsorção tubular proximal. Sendo assim, as áreas com infecção renal são identificadas como áreas hipocaptantes, enquanto as áreas não afetadas

pela PNA apresentam fluxo sanguíneo normal. Guidoni et al (2001)<sup>68</sup> constataram uma concordância de áreas de hipocaptação e PNA em 100% dos casos e em alguns serviços é utilizada a cintilografia com DMSA para diferenciar entre cistite e PNA na fase aguda da infecção.<sup>68</sup>

O diagnóstico da PNA continua a representar um desafio em crianças portadoras de ITU. As cicatrizes renais advindas do tratamento tardio ou inadequado influenciam substancialmente no prognóstico da doença renal em longo prazo. A valorização da presença de fatores predisponentes à PNA, com eventual formação de cicatrizes, e a avaliação renal através do estudo com DMSA podem favorecer o tratamento precoce da PNA e seu acompanhamento evolutivo, diminuindo assim o risco de deterioração da função renal.<sup>68</sup> Durante o processo de PNA observa-se hipocaptação do radioisótopo de forma focal ou difusa, uni ou bilateral, que poderá ser acompanhada de atenuação do contorno renal ou de aumento do volume renal, como visto pela US, sem necessariamente apresentar deformidade. Essas alterações secundárias ao processo inflamatório podem persistir por quatro a seis meses após o tratamento da PNA, sem que se tornem definitivas. Quando detectadas precocemente pelo exame de DMSA, as alterações da fase aguda poderão desaparecer em 50% a 60% dos pacientes adequadamente tratados.<sup>68</sup>

É consenso que a cintilografia renal com DMSA deve ser utilizada para detecção da cicatriz renal, porém ainda não há consenso em relação ao intervalo de tempo que se deve esperar após a fase aguda da ITU. A precocidade na visualização de sinais indicativos de formação da cicatriz renal, pelo estudo com DMSA, é descrita por diversos autores. Jakobsson e Svensson (1997)<sup>66</sup> avaliaram 185 crianças com ITU na fase aguda, menores de 10 anos de idade, utilizando cintilografia renal com DMSA, que foi repetida em média 9,2 semanas, 20 semanas e 1,5-3,9 anos após o exame inicial, com o objetivo de estudar o desenvolvimento de cicatriz renal. A positividade das alterações neste exame foi de 85% na fase aguda, 58% no segundo exame (9,2 semanas) e 36% após 20 semanas. A avaliação realizada 1,5-3,9 anos após a fase aguda ainda mostrou desaparecimento de 10% das alterações documentadas 20 semanas após o processo infeccioso agudo. Sendo assim, os autores concluíram que para avaliação do dano renal crônico a cintilografia renal com DMSA deve ser realizada com intervalo maior de cinco meses em relação ao episódio infeccioso agudo.<sup>66</sup>

A cintilografia renal dinâmica utiliza o ácido dietilenotriaminopentacético (DTPA) ligado ao <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>, que sofre filtração renal e permite a captação de imagens sequenciais

desde os rins até a bexiga. Portanto, é possível avaliar se há processos obstrutivos funcionais ou anatômicos que necessitam de correção cirúrgica. Está indicada nos casos de hidronefrose e não é exame de escolha para os casos de RVU.<sup>9</sup>

Existem ainda vários métodos de imagem do trato urinário, porém ainda sem indicação definida na ITU. A utilização da US com *power Doppler* e ressonância magnética mostraram-se inferiores ao DMSA para detecção de cicatrizes renais.<sup>8</sup> O estudo urodinâmico, com avaliação da função vesical, permite o diagnóstico em situações especiais e tem indicações precisas, como nos casos de ITU relacionados a bexiga neurogênica e distúrbios miccionais.<sup>9</sup> Palmer (2006)<sup>67</sup> realizou uma revisão dos principais métodos de imagem do trato urinário e foi verificado que novos métodos estão surgindo com a intenção de diminuir a radiação e efeitos negativos; como, por exemplo, a substituição da urografia excretora pela US, o uso de estudos de ressonância magnética pra substituir a tomografia computadorizada e até mesmo, no futuro, substituir o uso de cintilografia nuclear. Entretanto, não existe um método de imagem melhor para a visualização do RVU em crianças e este continuará a ser o exame de escolha no diagnóstico do RVU, até que novos estudos sejam realizados.<sup>67</sup> Kass et al. (2000)<sup>69</sup> estudou 453 cintilografias renais com DMSA obtidas como na avaliação de crianças com ITU e observou-se que 157 foram normais, das quais 101 apresentaram US normal. Dos 101 pacientes com avaliação normal pela US e pelo DMSA, 23% (23) apresentaram RVU, sendo que em 14/23 pacientes foi detectado RVU bilateral, e em 13/23 RVU maior do que grau III. Conclui que a UCM é obrigatória na avaliação da ITU febril da infância.<sup>69</sup>

Segundo Hoberman et al. (2003)<sup>65</sup>, em estudo comparativo de imagem realizado com 309 crianças com primoinfecção urinária, deve-se questionar a realização de US e DMSA de rotina na fase aguda da infecção, pois observou-se que esses exames não mostraram evidências que alterassem o manejo clínico das crianças. Pela US não foi possível identificar em algumas crianças graus III e IV de RVU, por causa da natureza dinâmica do mesmo e observou-se uma correlação importante de dilatação ureteral visualizada na US pré-natal, podendo a mesma ser utilizada como exame inicial de triagem. Recomenda-se a quimioprofilaxia até a realização da UCM. O mais importante é o seguimento e acompanhamento adequado das crianças que apresentaram episódio de ITU, para evitar novos surtos e a formação da cicatriz renal. Os autores sugerem a realização de análise urinária avançada e urocultura em crianças febris e após o primeiro

surto de ITU para diminuir a necessidade de exames de imagens, principalmente cintilografias, precoces ou tardias.<sup>65</sup>

Contudo, a abordagem propedêutica dos pacientes com ITU deve ser particularizada para cada caso e levar em consideração as condições socioeconômicas do paciente. Os dados da história e do exame físico são essenciais para estratificar os grupos de maior risco e orientar a investigação, evitando-se exames invasivos desnecessários. Não há consenso na literatura em relação à seqüência de exames que deve ser seguida na investigação do trato urinário. A unidade de nefrologia pediátrica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) adota a seguinte seqüência de investigação após o primeiro surto de ITU: nas crianças menores de 2 anos de idade realiza-se US e UCM em todos os casos. Se houver alterações, realiza-se investigação com cintilografia com DMSA, DTPA ou UE, dependendo de cada caso. Em crianças maiores de 2 anos de idade, em ambos os sexos, realiza-se inicialmente US. Se essa apresentar alterações, solicita-se UCM e cintilografia. Se a US for normal em maiores de 2 anos, opta-se por acompanhar a criança e rastrear ITU em episódios febris. A UE e outros exames específicos serão selecionados conforme cada caso em especial, se necessária ampliação da investigação diagnóstica.<sup>9</sup>

A incidência de RVU em crianças menores de 2 anos é maior do que em outras faixas etárias e esse é considerado o grupo de maior risco para formação de cicatriz renal e injúrias futuras graves que são possíveis de serem evitadas a partir da investigação adequada do trato urinário e malformações associadas. A Academia Americana de Pediatria recomenda que todas as crianças menores de 2 anos com ITU devem realizar US e UCM, no tempo indicado pela equipe médica, e que a US não precisa ser realizada necessariamente durante a internação. Se a criança não apresentar melhora clínica após 2 dias de tratamento antimicrobiano, recomenda-se a realização de US na internação, para pesquisa de abscessos, obstruções e malformações graves.<sup>19</sup>

Alguns estudos não mostraram grandes benefícios na realização do estudo de imagem para todas as crianças no primeiro episódio de ITU, entretanto em alguns subgrupos de maior risco observou-se diminuição importante da morbidade.<sup>60</sup> Por não haver como selecionar clinicamente quais os pacientes de maior risco para o achado de malformações urinárias ao estudo de imagem, sugere-se proceder à investigação completa em todos os casos, inicialmente com US de rins e vias urinárias.

Em menores de 2 meses de idade, deve ser realizada a US ainda durante a internação, devido a grande incidência de malformações nessa faixa etária. Depois deve ser

solicitada UCM, para ser realizada após 6 semanas do término do tratamento antimicrobiano, em vigência de profilaxia. Esses pacientes devem realizar cintilografia com DMSA para visualizar a presença de cicatriz renal, idealmente após 6 meses da ITU.

Em crianças entre 2 meses e 2 anos, realiza-se de rotina US e UCM, 6 semanas após a resolução da primoinfecção urinária e em vigência de profilaxia antimicrobiana. Posteriormente deve-se proceder a avaliação por cintilografia renal com DMSA, distante da fase aguda – idealmente após 6 meses, naqueles pacientes que apresentarem alterações à US ou UCM.

Em pacientes maiores de 2 anos de idade, solicita-se US de rins e vias urinárias. Outros exames serão solicitados apenas se houver alterações à US inicial.



## **5. CONCLUSÕES**

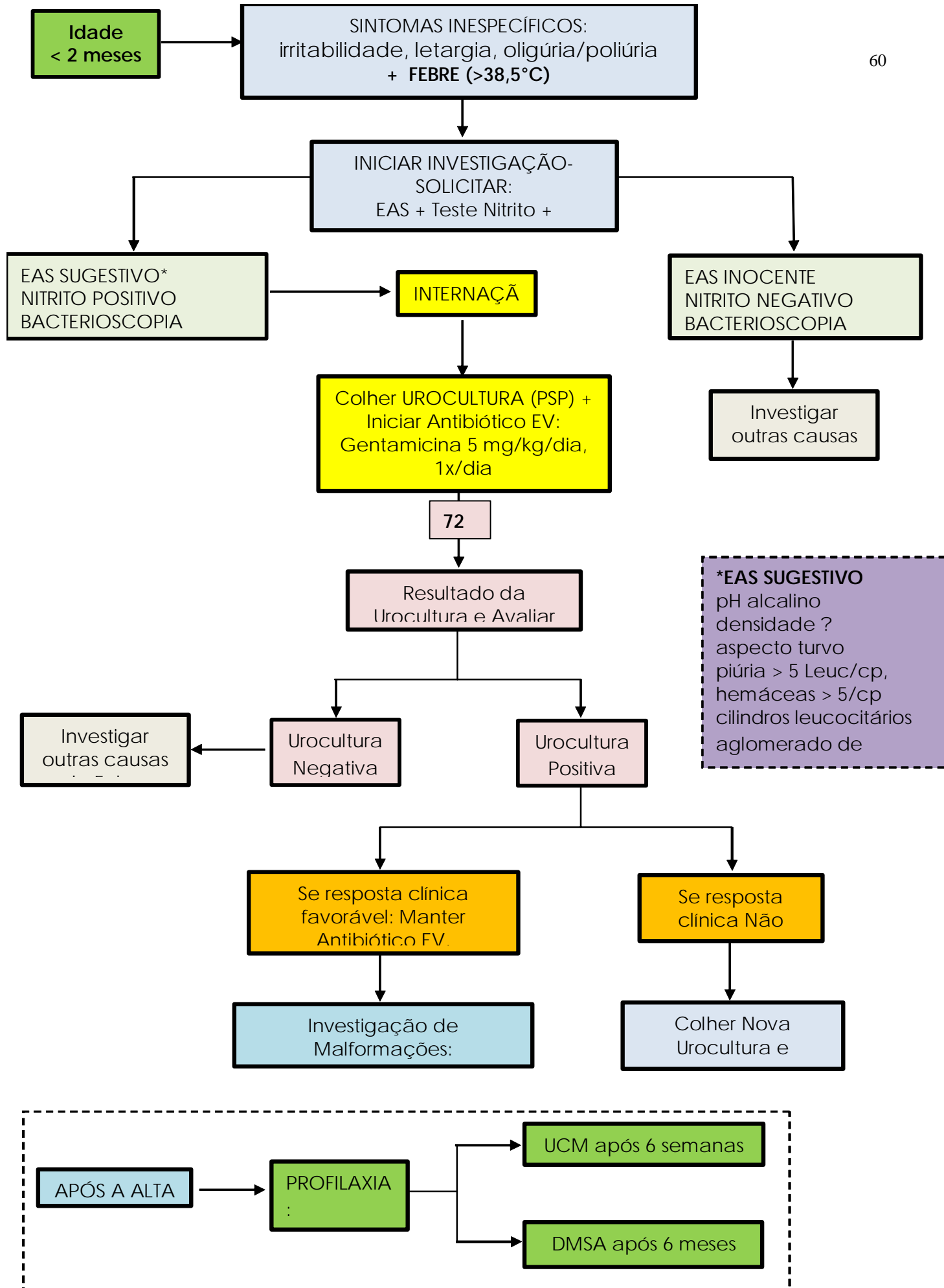
---

A infecção do trato urinário é uma das infecções bacterianas mais frequentes na infância e é responsável por grande demanda às emergências infantis no Brasil e no mundo. Observamos muitas controvérsias de conduta no diagnóstico, tratamento e seguimento clínico dessas crianças, o que resulta em um manejo inadequado, podendo gerar exames, tratamentos e internações desnecessárias.

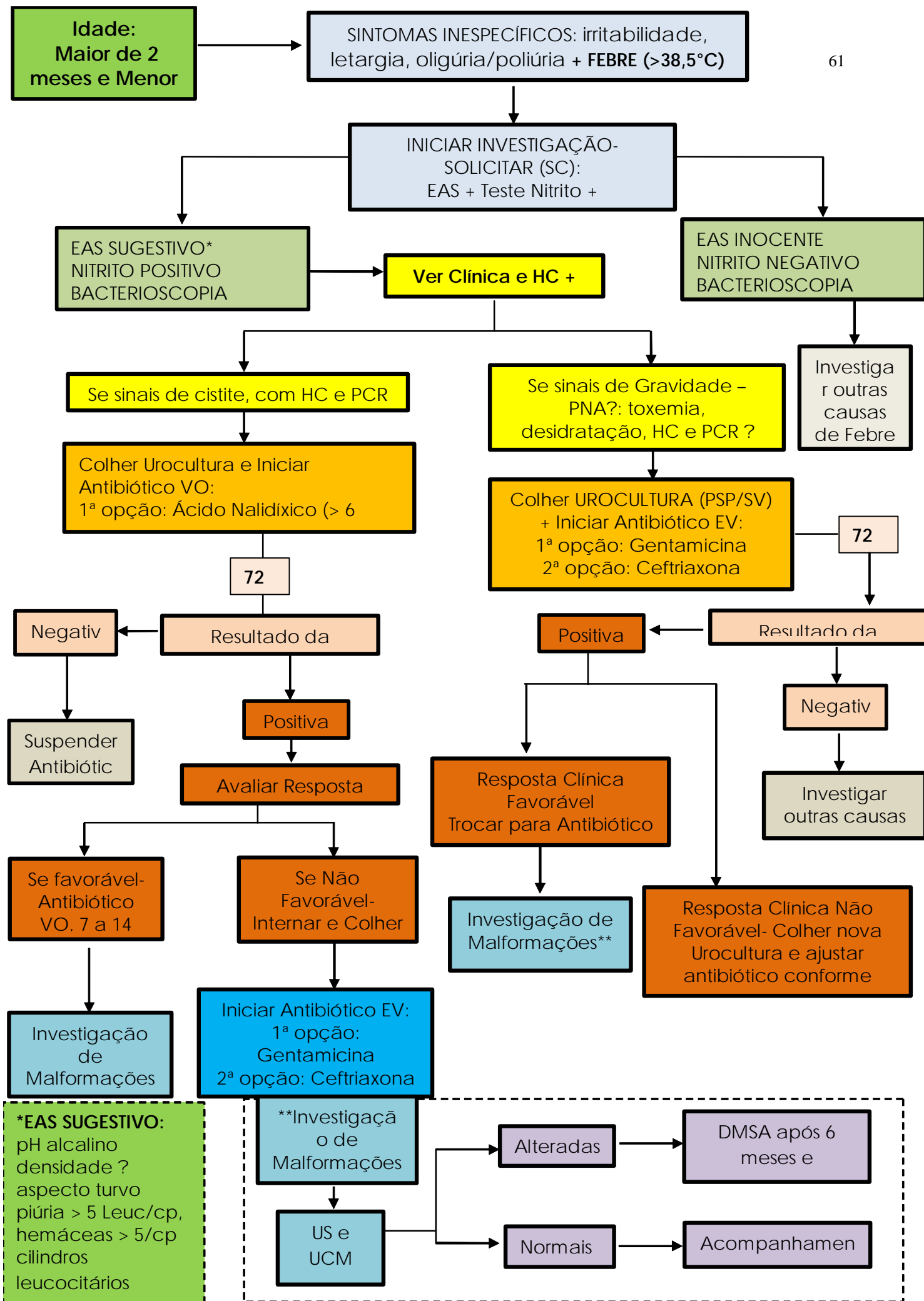
Observamos que os protocolos clínicos podem auxiliar na uniformidade do atendimento e melhor acompanhamento das crianças com ITU, principalmente os de idade menor que 2 anos, pois nessa faixa etária os sintomas são inespecíficos e o quadro clínico pode ser grave, devido a associação frequente com malformações do trato urinário, principalmente o RVU. O correto diagnóstico, tratamento e investigação de malformações do trato urinário podem prevenir a formação de cicatriz renal e insuficiência renal em longo prazo, além de diminuir o custo e tempo de internação e melhorar substancialmente o prognóstico da doença renal na infância e na vida adulta.

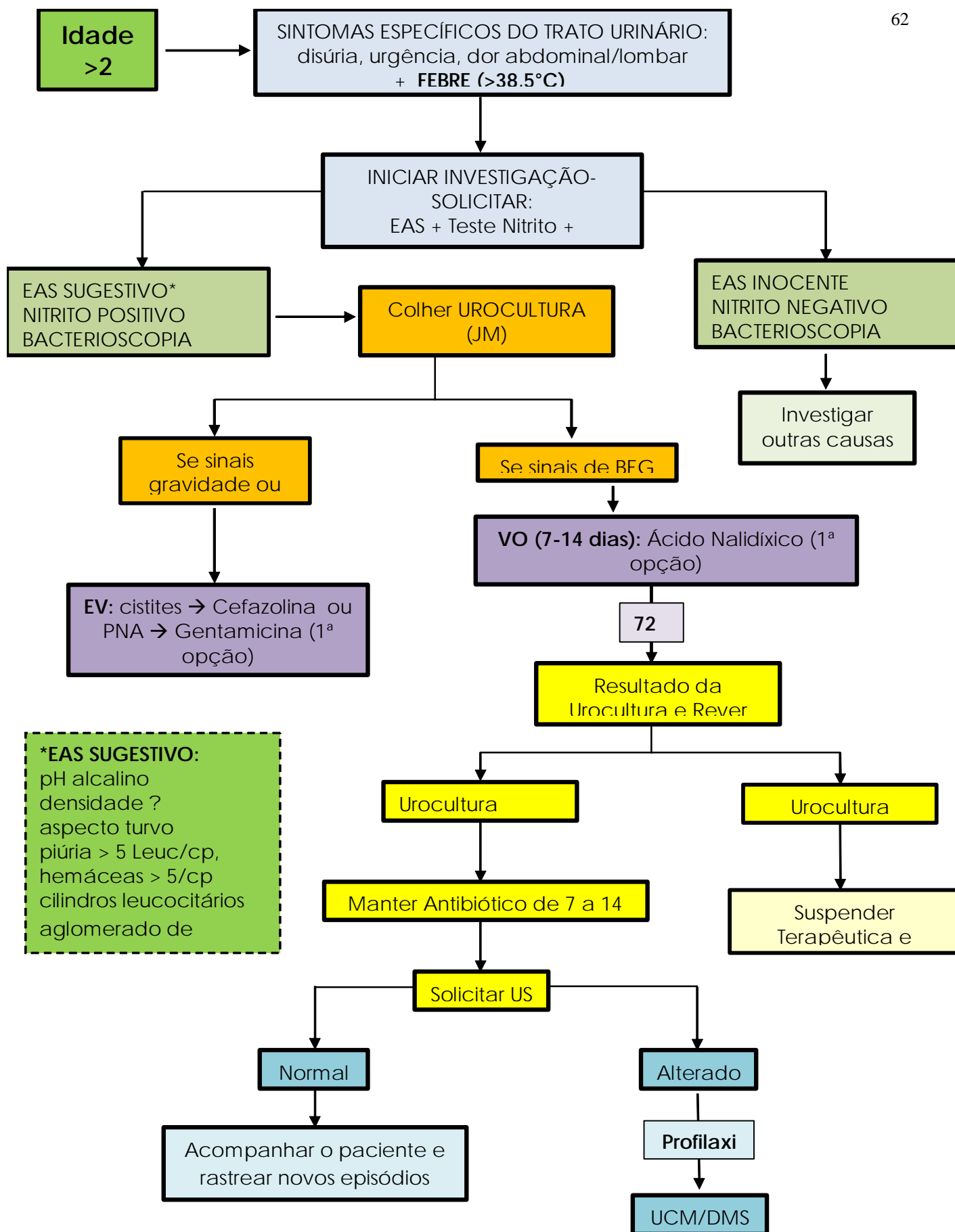
## **6. ANEXOS**

---



6.1. Protocolo de atendimento da ITU em crianças com idade menor





## **6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. Shaikh N, Morone N, Bost J, Farrel M. Prevalence of urinary tract infection in childhood. A Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 7(4): 302-08.
2. Chang SL., Shortliffe L. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am* 2006; 53: 379-00.
3. Toporovski J, Guidoni EBM. Infecção do trato urinário na infância. In: *Temas de pediatria*. 2006;82:5-33
4. Guidoni EBM, Toporovski J. Infecção do Trato Urinário na Infância – Aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos. In: *Nefrologia Pediátrica*, 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006; 17:305-19.
5. Garin, EH, Olavarria F, Araya C, Broussain M, Barrera C, Young L. Diagnostic significance of clinical and laboratory findings to localize site of urinary infection. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22:1002–06.
6. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow-up. *BMJ* 1989; 299:703–06.
7. Viday AH, Gorelick, MH. Pediatric urinary tract infection. *Clin Ped Emerg Med*. 2008; 9:233-37.
8. Koch, VH, Zuccolotto SMC. Urinary Tract infection: a search for evidence. *J. Pediatr*. 2003; 79(1):97-06.
9. Lopez FA, Campos Junior, D. Infecção do Trato Urinário. In: *Tratado de Pediatria*., 1ª ed. Barueri, SP: Manole, 2007;1:1213-22.
10. Baraff L.J, Bass JW, Fleisher GR. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. Agency for Health Care Policy and Research. *Ann Emerg Med*. 1993;92:1198-10
11. Marild S, Hellstrom M, Jodal U et al. Fever, bacteriuria and concomitant disease in children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:36-41
12. Crain EF, Gershel JC. Urinary tract infection in febrile infants younger than 8 weeks of age. *Pediatrics*. 1990; 86:363–67.
13. Hoberman A1, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis H, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr*. 1993;123: 17–23.
14. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an Early Diagnostic Sign of Urinary Tract Infection in Infancy. *Pediatrics* 2002;109: 846-51.



15. Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Krief W, et al. Clinical and Demographic Factors Associated With Urinary Tract Infection in Young Febrile Infants. *Pediatrics* 2005;116: 644-48.
16. Kupperman N, Bank DE, Walton EA, Senac MO, McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:1207-14.
17. Allen L, Hsiao, Lei Chen, M. Douglas Baker. Hsiao AL, Chen L, Baker MD. Incidence and Predictors of Serious Bacterial Infections Among 57- to 180-Day-Old Infants. *Pediatrics* 2006 ;117:1695-01.
18. Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, Yakscoe NMM, Schwartz JS. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998;102:16
19. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. *Pediatrics* 1999;104:843-52.
20. S Hansson, I Bollgren, E Esbjorner, B Jakobsson, S Marild. Urinary tract infections in children below two years of age: a quality assurance project in Sweden. *Acta Paediatrica* 1999; 88: 270-4.
21. Shaikh N, Morone NE, Lopez J. et al. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA.* 2007;298(24):2895-04.
22. Gorelick MH, Shaw KN. Clinical decision rule to identify febrile young girls at risk for urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:386-39.
23. Huang DTN, Huang, FY, Tsai TC, Tsai JD, Chiu NC, Lin CC. Clinical differentiation of acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40:513-17.
24. Donoso G, Lobo G, Arnell F, Arteaga MP, Hevia P, Rosati P, et al. Tc 99m DMSA scintigraphy in children with a first episode of acute pyelonephritis: correlation with laboratory tests, echography and the presence of vesico-ureteral reflux. *Rev Med Chil* 2004;132:58-4.
25. Biggi A, Dardanell L, Pomero G, Cussino P, Noello C, Sernia O, Spada A, Camuzzini G. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:733-78.
26. Gervais A, Galetto-Lacour A, Gueron T, Vadas L, Zamora S, Suter S, Girardin E. Usefulness of procalcitonin and C reactive protein rapid tests for management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:507-11.

27. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Fallet E, Valent F, Giacomuzzi F, Tenore A. Procalcitonin: A marker of severity of acute pyelonephritis in children. *Pediatrics*. 2004;114:249–54.
28. Bigot S, Leblond P, Foucher C, Hue V, D' Herbomez M, Foulard M. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Arch Pediatr*. 2005;12:1075–80.
29. Guven AG, Kazdal HZ, Koyun M, Aydin F, Gungor F, Akman S, Baysal YE. Accurate diagnosis of acute pyelonephritis: how helpful is procalcitonin. *Nucl Med Comm*. 2006; 27:715–21.
30. Farhat CK, Carvalho LHFR, Succi RCM. *Infectologia Pediátrica*. 3ªed. Atheneu, 2007.
31. Norris DL, Young JD. Urinary tract infections: diagnosis and management in the emergency department. *Emerg Med Clin N Am*. 2008;26: 413–30.
32. Elder JS. Urinary tract infection. In: Kliegman: Nelson textbook of pediatrics 18<sup>th</sup> ed. St Louis-MO 2007; 538: 2223-28.
33. Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, Penchansky L, Charron M. Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. *J Pediatr* 1994;124:13-9.
34. Herr SM, Wald ER, Pitetti RD, Choi SS. Enhanced urinalysis improves identification of febrile infants ages 60 days and younger at low risk for serious bacterial illness. *Pediatrics*.2001; 108:866–71.
35. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 1999;104(5):54.
36. Berg UB. Long-term follow-up of renal morphology and function in children with recurrent pyelonephritis. *J Urol* 1992;148:1715-20.
37. Hellerstein S, Glasscock EL. Urinary Tract Infection. 2008. Disponível em <http://emedicine.medscape.com>.
38. Schlager TA, Hendley J, Dudley SM, Hayden GF, Lohr JA. Explanation for false-positive urine cultures obtained by bag technique. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(2):170-73.
39. McGilliavray D, Mok E, Mulrooney E, Kramer MS. A head-to-head comparison: “clean-void” bag versus catheter urinalysis in the diagnosis of urinary tract infection in young children. *J Pediatr*. 2005;147:451-56.
40. Greaves J, Buckmaster A. Abolishing the bag: a quality assurance project on urine collection *J Pediatr Child Health* 2001;37(5):437-38.
41. Bauer R, Kogan BA. New developments in the diagnosis and management of pediatric UTIs. *Urol Clin N Am*. 2008; 35:47–58.

42. Lima EJM, Souza MFT, Brito RCCM. Infecção do Trato Urinário. In: *Pediatria Ambulatorial*. IMIP. 2008;38:417-24.
43. Pereira VS. Perfil de sensibilidade das uroculturas do Hospital Regional da Asa Sul [Monografia de especialização em pediatria]. Brasília (DF): Hospital Regional da Asa Sul – Programa de residência médica; 2008.
44. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2008. Oxford: Update Software.
45. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*. 1999;104:79-6.
46. Tran D, Muchant DG, Aronoff SC. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: a meta-analysis of 1279 patients. *J Pediatr* 2001; 139:93-9.
47. Benador D, Neuhaus TJ, Papazyan J-P, Willi UV, Engel-Bicik I, Nadal D. Randomised controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: effect on renal scarring. *Arch Dis Chil* 2001;84:241-6.
48. Levchenko E, Lahy C, Levy J, Ham H, Piepsz A. Treatment of children with acute pyelonephritis: a prospective randomized study. *Ped Nephrol* 2001;16:878-84.
49. Keren R, Chan E. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children. *Pediatrics* 2002;109:70.
50. Malhotra SM, Kennedy WA II. Urinary tract infections in children: treatment. *Urol Clin North Am* 2004; 31(3):527–34.
51. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, Dall'Amico R, Gobber D, Calderon A. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007;335:386-92.
52. Cheng CH, Tsau YK, Lin TY. Effective duration of antimicrobial therapy for the treatment of acute lobar nephronia. *Pediatrics* 2006;117:84-89.
53. Hellerstein S. Urinary tract infections: old and new concepts. *Ped Clin North Am* 1995;42:1433-57.
54. Toporovski J, Steffens L, Noack M, Kranz A, Burdeska A, Kissling M. Effectiveness of cefetamet pivoxil in the treatment of pyelonephritis in children. *Jour Intern Med Res* 1992;20:87-93.
55. Fischbach M, Simeoni U, Mengus L, Jehl F, Monteil H, Geisert J. Urinary tract infections with tissue penetration in children: cefotaxime compared with amoxicillin/clavulanate. *J. Ant Chemoth* 1989;24:177-83.

56. Banfi AGG, Hill-Juarez JM, Kaufman A, Moens E. Multinational comparative trial of ceftibuten and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of children with complicated or recurrent urinary tract infections. Members of the ceftibuten urinary tract infection international study group. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:84-91.
57. Tavares W, Magalães GAP, Sangenis LHC, Goulart MEM, Reis VLL. Quinolonas. In: *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*. 1ª ed. São Paulo-SP. Atheneu 2007; 343-64.
58. Tavares W, Magalães GAP, Sangenis LHC, Goulart MEM, Reis VLL. Cefalosporinas. In: *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*. 1ª ed. São Paulo-SP. Atheneu 2007; 179-02.
59. Tavares W, Magalães GAP, Sangenis LHC, Goulart MEM, Reis VLL. Aminoglicosídeos. In: *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*. 1ª ed. São Paulo- SP. Atheneu 2007; 213-40.
60. Larcombe J. Clinical evidence: urinary tract infection in children. *BMJ* 1999; 319:1173-5.
61. Uhari M, Nuutinen M, Turtinm J. Adverse reactions in children during long term antimicrobial therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 88(431):87-9.
62. Conway PH; Cnaan A; Zaoutis T; et al. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007; 298(2):179-86.
63. Oreskovic NM, Sembrano EU. Repeat urine cultures in children who are admitted with urinary tract infections. *Pediatrics* 2007;119(2):325-28.
64. Honkinen O, Lehtonen OP, Ruuskanen O, Houvinen P, Mertsola J. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. *BMJ* 1999;318:770-1.
65. Hoberman A2, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging Studies after a First Febrile Urinary Tract Infection in Young Children. *N Engl J Med* 2003;348:195-02.
66. Jakobsson B, Svensson L. Transient pyelonephritic changes on 99mTechnetium-dimercaptosuccinic acid scan for at least five months after infection. *Acta Paediatr* 1997;86:803-7.
67. Palmer LS. Pediatric Urologic Imaging. *Urol Clin N Am* 2006;33:409-23.
68. Guidoni EBM, Maroni MMS, Mimica IM et al. Cintilografia renal com ácido dimercaptossucínico marcado com tecnécio no diagnóstico a pielonefrite na infância: estudo de 17 casos. *J Pediatr*, (Rio de Janeiro) 2001. 77: 119-23.
69. Kass EJ, Kerns KM, Carey JM. Pediatric urinary tract infection and the necessity of complete urological imaging. *BJU International* 2000;86:94-6.