



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Infeção urinária no recém-nascido: factos e  
controvérsias a propósito de um caso clínico

Ana Rita Silva Pereira

Orientado por:

Patrícia Costa Reis

Paulo Calhau

---

## Resumo

A infecção urinária é importante em Pediatria, pela sua frequência e pelas potenciais complicações às quais se associa. O diagnóstico atempado, a instituição precoce e adequada de antibioticoterapia, a identificação de fatores predisponentes e a prevenção de recorrências são aspetos que determinam o prognóstico. Apresenta-se um caso de pielonefrite aguda a *Escherichia coli* num recém-nascido do género masculino com 20 dias de vida. Identificou-se ureterohidronefrose direita e refluxo vesico-ureteral homolateral de grau III. A propósito deste caso clínico, analisam-se a inespecificidade dos sintomas e sinais de infecção urinária no recém-nascido, a importância da colheita asséptica de urina, a relação entre infecção urinária e malformações nefro-urológicas, as metodologias de investigação imagiológica complementar e a controvérsia acerca da profilaxia antibiótica de infecção urinária.

**Palavras-chave:** infecção urinária; recém-nascido; refluxo vesico-ureteral

## Abstract

Urinary tract infection is important in pediatrics, due to its frequency and possible associated complications. The timely diagnosis of acute pyelonephritis, an early and adequate institution of antibiotic therapy, an identification of predisposing factors and the prevention of recurrences, are important prognostic factors. We present a case of a newborn male admitted due *Escherichia coli* acute pyelonephritis. A right ureterohydronephrosis associated with grade III homolateral vesicoureteral reflux was identified. We analyzed the non-specificity of the symptoms and signs of urinary tract infection in the newborn, the importance of aseptic urine collection, the relationship between urinary tract infection and nephro-uological malformations, the imaging investigation methodologies and the controversy about the antibiotic prophylaxis of urinary tract infection.

**Key-words:** urinary tract infection; newborn; vesicoureteral reflux

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## Índice

Lista de abreviaturas .....	4
Introdução .....	5
Caso clínico .....	10
Discussão .....	17
Agradecimentos.....	28
Bibliografia.....	29

## Lista de abreviaturas

Academia Americana de Pediatria	AAP
Anomalia congénita do rim ou trato urinário	CAKUT
Doença renal crónica	DRC
Hipertensão arterial	HTA
Hospital Garcia de Orta	HGO
Infeção urinária	IU
<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>	NICE
Pielonefrite aguda	PNA
Proteína C reativa	PCR
Punção vesical supra-púbica	PV
Recém-nascido(s)	RN
Refluxo vesico-ureteral	RVU
Sociedade Italiana de Nefrologia Pediátrica	ISPN
Taxa de filtração glomerular	TFG
Unidade de Internamento de Curta Duração	UICD
Ureterohidronefrose	UHN

## Introdução

A infecção urinária (IU) é uma das infecções bacterianas mais frequentes na infância.<sup>[1]</sup> Até aos sete anos de idade ocorre em 8% das raparigas e 2% dos rapazes.<sup>[2]</sup> No primeiro ano de vida é diagnosticada em cerca de 7% das crianças com febre.<sup>[3]</sup> A prevalência de IU é maior no género masculino nos lactentes com menos de três meses, equilibra-se entre os dois géneros nos meses seguintes, mas a partir do segundo ano de vida é mais elevada no género feminino.<sup>[3, 4]</sup>

A IU pode dividir-se em três categorias: pielonefrite aguda (PNA), cistite aguda e bacteriúria assintomática. A sua distinção não é fácil nalgumas situações, mas esta divisão tem importantes consequências diagnósticas e terapêuticas.<sup>[5]</sup>

A PNA, para muito autores sinónimo de IU febril, é uma infecção bacteriana importante em Pediatria, com maior risco de sépsis em idades mais precoces e com risco de desenvolvimento de cicatriz renal (CR), hipertensão arterial (HTA) e evolução para doença renal crónica (DRC).<sup>[6, 7]</sup>

A *Escherichia coli* é a bactéria mais frequentemente identificada em todas as idades, responsável por, pelo menos, dois terços das IU em idade pediátrica.<sup>[8]</sup> Nos primeiros três meses de vida, a percentagem de infecções urinárias a *Escherichia coli* pode ser ainda mais elevada, mas outros organismos gram negativos (*Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia*, ...) e gram positivos (*Staphylococcus coagulase-negativos*, *Enterococcus* e *Staphylococcus aureus*) podem também ser identificados.<sup>[9]</sup>

Os sintomas e sinais de PNA ou de cistite são muito diversos e a repercussão da infecção no estado geral do doente pode ser irrelevante ou, pelo contrário, muito grave. No recém-nascido (RN), a febre pode estar ausente, constituir o único sinal de doença, ou ser acompanhada de outros sintomas ou sinais, quase sempre inespecíficos, sendo mais frequentes neste grupo etário a ocorrência de vômitos, recusa alimentar, diarreia, má progressão ponderal, letargia, irritabilidade, e menos prováveis a icterícia e as alterações macroscópicas da urina.<sup>[10]</sup>

O diagnóstico de IU deve ser rápido e preciso, aspetos que assumem particular relevância no RN e no lactente. A utilização de tira reativa de urina (com avaliação da esterase leucocitária e dos nitritos) e o exame microscópico da urina (avaliação de piúria e de bacteriúria) são contributos importantes para a suspeição diagnóstica, mas o

diagnóstico de IU resulta de uma análise bacteriológica positiva de uma urina colhida de forma assética.<sup>[11, 12]</sup>

Os principais métodos de colheita de urina para exame microbiológico em idade pediátrica são: jacto intermédio, saco coletor, cateterismo vesical, punção vesical supra-púbica (PV). São quatro opções com distintas taxas de contaminação, sendo que as duas últimas são invasivas.<sup>[13]</sup>

O jacto médio é o método de eleição na criança com controle de esfíncter uretral. A colheita por saco coletor não está recomendada para exame cultural. O cateterismo vesical, mas principalmente a PV (com eventual recurso a controle ecográfico), deverão ser as opções recomendadas no primeiro ano de vida.<sup>[14]</sup>

A colheita por PV é o método mais sensível de obtenção de uma amostra não contaminada, sendo que a identificação de uma única colónia é, e apenas por este método, representativa de bacteriúria significativa. O recurso a cateterização vesical é uma excelente alternativa, com uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 99% quando comparada com a PV.<sup>[15]</sup>

Na suspeita de PNA, a instituição de antibioticoterapia empírica atempada (oral ou endovenosa, em regime ambulatorio ou de internamento) é de primordial importância, nomeadamente nos RN e nos lactentes, podendo o atraso no diagnóstico ou no início da terapêutica condicionar negativamente o prognóstico.<sup>[16, 17]</sup> A opção terapêutica, em caso de intervenção em meio hospitalar, deve ser efetuada de acordo com o protocolo em vigor na respetiva instituição, e ter em conta aspetos tão relevantes como a idade, história clínica pregressa, gravidade aparente da infeção, e padrões locais de sensibilidade/resistência aos antimicrobianos.<sup>[18]</sup>

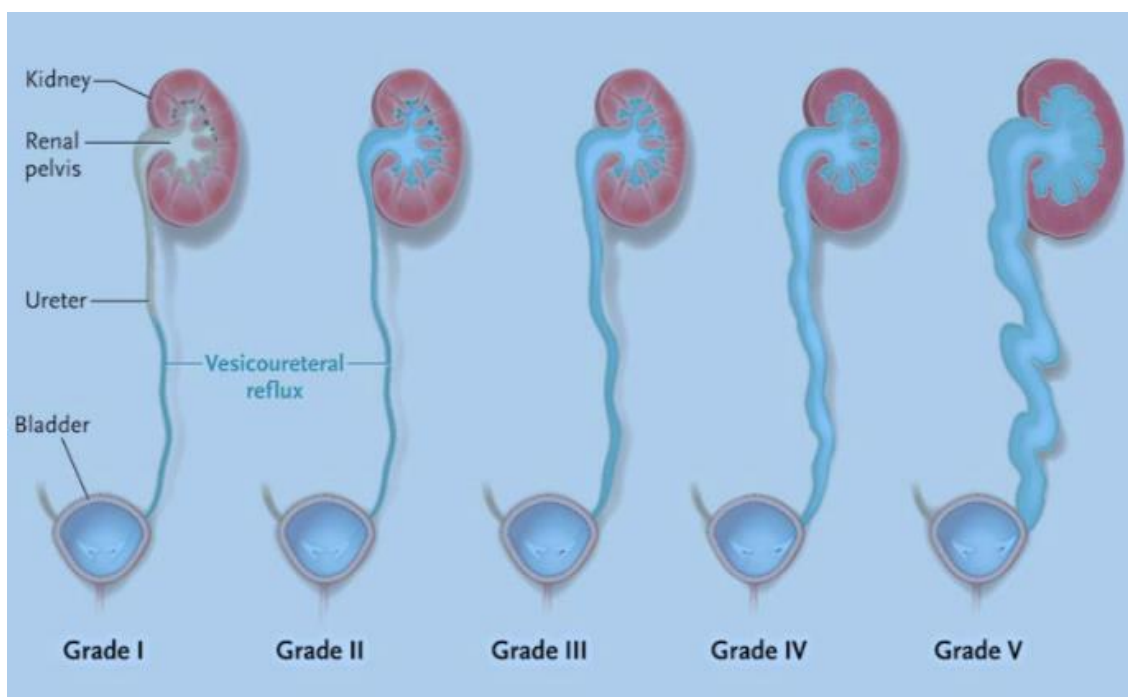
As crianças com anomalia congénita do rim ou trato urinário (CAKUT) têm risco aumentado de IU. Após uma primeira PNA, sobretudo se ocorrida nos primeiros dois anos de vida, mas também nos casos de IU recorrente, o recurso a investigação complementar assume particular importância, para eventual identificação de uma CAKUT de tipo refluxivo, obstrutivo, ou de outro tipo.<sup>[19, 20]</sup> Todavia, não existe consenso acerca da estratégia imagiológica mais adequada, e são várias as orientações internacionalmente preconizadas para esse efeito. Um algoritmo de imagem unificado está por definir. A necessidade de atualização é permanente, mas julgamos que é justa

e sensata uma perspectiva flexível acerca da matéria. Um vasto número de artigos tem sido publicado neste século, com diferentes propostas de investigação imagiológica.<sup>[21]</sup> Alguns fatores de risco para a formação de cicatriz renal após IU têm sido descritos: virulência bacteriana, duração da febre antes do início da antibioticoterapia, PNA recorrente, polimorfismos genéticos e refluxo vesico-ureteral (RVU) grave.<sup>[22]</sup>

O RVU pode ser primário ou secundário.

O RVU primário consiste numa anomalia maturativa da junção vesico-ureteral que permite o fluxo retrógrado de urina da bexiga para um ou ambos os ureteres e por vezes até aos rins.

Em 1985, decorrente do *International Reflux Study in Children*, o RVU foi classificado em cinco graus, de acordo com a extensão, preenchimento e dilatação do aparelho excretor (Figura 1).<sup>[23]</sup>



**Figura 1.** Graus de refluxo vesico-ureteral (Classificação internacional) <sup>[23]</sup>

A sua prevalência não é bem conhecida, mas avalia-se em 25% a 40% a percentagem de crianças com primeira IU em que na sequência de cistografia se identificou a presença de RVU, que em cerca de 85% dos casos é de grau I a III (ligeiro a moderado).<sup>[24]</sup>

A relação entre IU, RVU e cicatriz renal tem sido muito discutida desde os anos 60 do século passado. Contudo, a acumulação de evidência científica mudou a percepção do papel e da responsabilidade desempenhados pelo RVU<sup>[25-28]</sup> e foram sugeridas alterações na abordagem da criança com IU, em vertentes como a investigação imagiológica, a profilaxia antibiótica e a indicação para correção cirúrgica do RVU.

Embora o prognóstico após uma única PNA seja habitualmente bom, cerca de 20% das crianças vêm a demonstrar a presença de cicatriz renal em cintigrama renal <sup>99mTc</sup>DMSA efetuado pelo menos cinco meses após o episódio índex.<sup>[29]</sup>

A quimioprofilaxia antibiótica tem sido muito utilizada desde há mais de cinco décadas, na tentativa de prevenir a incidência e a recorrência de IU, no pressuposto de que essa diminuição possa resultar em menor evolução para cicatriz renal. Os custos e os riscos desta prática têm vindo a ser discutidos, e os benefícios da quimioprofilaxia antibiótica na relação entre IU e CR, mesmo nas crianças com RVU, têm sido, à exceção do *Swedish Reflux Trial*, muito questionados pela generalidade dos estudos de referência.<sup>[30]</sup>

O tratamento do RVU é igualmente uma matéria sujeita a enorme controvérsia. Estão disponíveis três opções, que se podem suceder e/ou combinar numa mesma criança: a correção cirúrgica (reimplantação ureteral clássica ou robótica, ou injeção sub-ureteral endoscópica de microesferas de dextranómero/ácido hialurónico ou de copolímero de poliacrilato), a quimioprofilaxia antibiótica, e a monitorização (clínica, analítica e imagiológica). O objetivo genérico de qualquer modelo de intervenção deve ser a prevenção da lesão renal, ou a sua progressão num parênquima previamente deteriorado.<sup>[31]</sup>

Uma revisão Cochrane de publicação recente verificou que a cirurgia pode reduzir o risco de PNA recorrente, mas reafirmou que o benefício adicional da correção cirúrgica ou endoscópica do RVU *versus* profilaxia antibiótica isolada permanece ainda não esclarecido.<sup>[32]</sup>

Neste trabalho, apresenta-se um caso de PNA a *Escherichia coli* num RN do género masculino hospitalizado aos 20 dias de vida num hospital de nível II. A investigação imagiológica complementar diagnosticou uma ureterohidronefrose (UHN) direita ligeira associada a RVU homolateral de grau III. A propósito deste caso clínico, analisam-se as particularidades e desafios diagnósticos do RN com febre, a inespecificidade dos sintomas e sinais de IU no RN, a importância da colheita assética de urina, a relação

entre IU e CAKUT, as metodologias de investigação imagiológica complementar, a controvérsia acerca da quimioprofilaxia antibiótica da infeção IU, e o decrescente recurso a cirurgia na abordagem terapêutica do RVU.

## Caso clínico

M., género masculino, leucodérmico, nascido em fevereiro de 2018.

Pais não consanguíneos. Pai com 34 anos, 12.º ano de escolaridade, administrativo, doença ortopédica da coluna vertebral. Mãe com 30 anos, 12.º. ano de escolaridade, auxiliar de ação médica hospitalar, saudável. Sem irmãos. Sem história familiar de doenças de caráter hereditário e/ou incidência familiar.

Gravidez de 39 semanas, não planeada, desejada, vigiada desde o primeiro trimestre em Centro de Saúde, num total de oito consultas. Índice obstétrico 0000. Suplementação regular de ferro e ácido fólico. Sem hábitos tabágicos, etílicos ou toxifílicos. Primeiros movimentos fetais no quinto mês de gestação. Aumento ponderal de 11Kg. Quatro ecografias pré-natais normais. Imunidade para rubéola, serologias negativas para hepatite B, HIV, sífilis e toxoplasmose. Internamento às 23 semanas de gestação no Hospital Garcia de Orta (HGO) por presumível PNA, sem identificação de agente etiológico, medicada com cefuroxime endovenoso, terapêutica que completou no domicílio. Admitida na urgência obstétrica do HGO, às 39 semanas de gestação, por contratilidade uterina dolorosa, rotura espontânea de bolsa amniótica 14 horas antes, com líquido amniótico claro. Encontrava-se apirética, com normal cardiotocograma, leucocitose ligeira (leucócitos 13 700/ $\mu$ L) e neutrofilia (78%), PCR 3,1mg/dL, e rastreio de *Streptococcus* do grupo B desconhecido. Foi medicada com ampicilina endovenosa uma hora antes do parto.

Parto eutócico, sob anestesia epidural, apresentação cefálica. Índice de APGAR de 9-10-10. Somatometria: peso 3200gr (percentil 15-50), comprimento 48cm (percentil 3-15), perímetro cefálico 35cm (percentil 50-85). Exame objetivo normal. Boa adaptação ao aleitamento materno. Micções e dejeção meconial no primeiro dia de vida. Por risco infeccioso bacteriano (rotura de bolsa amniótica 21 horas antes do parto, rastreio de *Streptococcus* do grupo B desconhecido e PCR materna positiva) foi submetido a avaliação analítica 12 horas após o nascimento: hemoglobina 181g/L, leucócitos 22 600/ $\mu$ L, 82% neutrófilos, plaquetas 180 000/ $\mu$ L, PCR 0,6mg/dL. Foi feita a imunização para o vírus da hepatite B e o rastreio auditivo neonatal universal, que foi normal. Permaneceu clinicamente bem e teve alta 60 horas após o nascimento. Rastreio de

doenças metabólicas e de hipotireoidismo negativos. Recuperação do peso neonatal ao décimo dia de vida. Iniciou suplementação com vitamina D.

Iniciou febre no vigésimo dia de vida. Tinha contexto epidemiológico sugestivo de infecção viral, uma vez que os pais tinham uma coriza. Foi observado poucas horas depois no Centro de Saúde, com bom estado geral e exame objetivo normal, tendo alta para o domicílio.

Nas 24 horas seguintes manteve-se febril (8/8 horas), com apirexia após administração de paracetamol, e com valor máximo de 39,2°C ocorrido cerca de quatro horas antes de vinda à Urgência Pediátrica do HGO, onde se apresentou sem outra sintomatologia acompanhante, nomeadamente gemido, irritabilidade, obstrução nasal, tosse, alteração da ingesta e tolerância alimentares (leite materno + fórmula láctea), vômitos, alteração do trânsito intestinal, alteração aparente das características das micções.

O exame objetivo revelou um RN com bom estado geral, apirético (cerca de cinco horas após administração de paracetamol), com peso de 3450gr (mais 250gr que peso ao nascer), hemodinamicamente estável (frequência cardíaca: 120, frequência respiratória: 40, tensão arterial: 75/34mmHg), fontanela anterior normalmente deprimida, pele e mucosas coradas e húmidas, sem manifestações de discrasia hemorrágica, anictérico, sem sinais de dificuldade respiratória; orofaringe sem alterações, otoscopia considerada normal; auscultação cardiopulmonar normal; exame abdominal normal; restante exame normal.

Efetuiu investigação analítica: hemocultura, hemograma (hemoglobina 128g/L, plaquetas 406 000/ $\mu$ L, leucócitos 19 000/ $\mu$ L - 46% neutrófilos, 34% linfócitos e 17% monócitos); PCR 29,9 mg/dL, ureia 15 mg/dL, creatinina 0,2 mg/dL, Na<sup>+</sup> 137 mmol/L, K<sup>+</sup> 5,2mmol/L, aspartato aminotransferase 16 UI/L, alanina aminotransferase 7 UI/L; procedeu-se ainda a colheita de urina por PV, cujo teste rápido revelou: densidade 1.015, pH 5,5, sangue 2+, proteínas 1+, esterase leucocitária 3+, nitritos negativos.

Admitido o diagnóstico de IU, decidiu-se o internamento na Unidade de Internamento de Curta Duração (UICD), com início de antibioticoterapia empírica endovenosa dupla (ampicilina 50mg/Kg/6-6 horas e gentamicina 4,5mg/Kg/24-24h).

A urocultura (Dipslide®) revelou-se positiva menos de 12 horas após a colheita asséptica e a avaliação em Laboratório de Microbiologia veio a identificar *Escherichia coli*

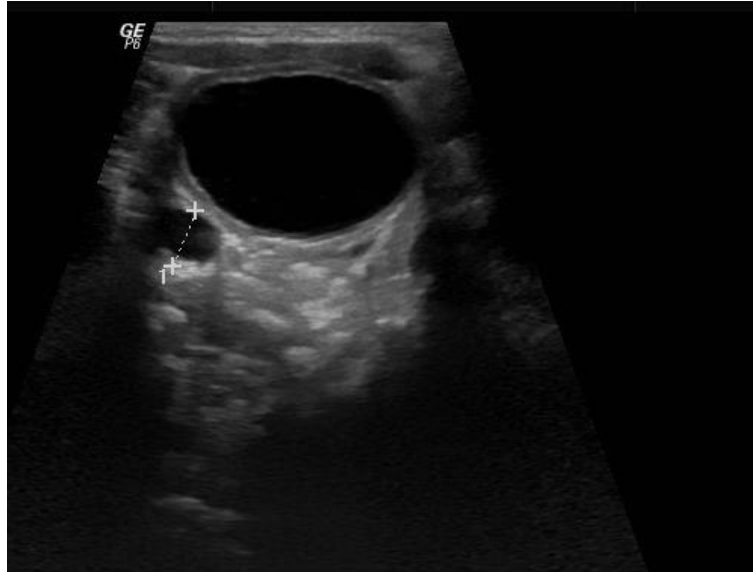
(resistente a ampicilina e cotrimoxazole, mas sensível a amoxicilina/ácido clavulânico, cefuroxima e gentamicina). A hemocultura foi estéril.

Permaneceu cerca de 24 horas na UICD, sempre apirético, com sensação de bem-estar, bom tônus e vitalidade, hemodinamicamente estável, e com boa ingesta e tolerância alimentares.

Foi transferido no dia seguinte para a Enfermaria de Pediatria, onde permaneceu clinicamente bem. Reavaliação analítica efetuada ao quarto dia de internamento revelou: hemoglobina 137g/L, plaquetas 394 000 / $\mu$ L, leucócitos 11700/ $\mu$ L, PCR 1,7mg/dL e urocultura estéril.

Realizou ecografia renal e vesical ao quinto dia de internamento (Figura 2), que revelou rins de localização e morfologia habituais, eixos longitudinais de 5cm (direito) e 5,5cm (esquerdo), ecoestrutura conservada bilateralmente, boa diferenciação corticomedular e boa espessura cortical, UHN direita (bacinete com 8mm de diâmetro ântero-posterior e uretero visível em toda a sua extensão, com calibre pélvico de 9mm); bexiga em boa repleção, com paredes finas e conteúdo puro.

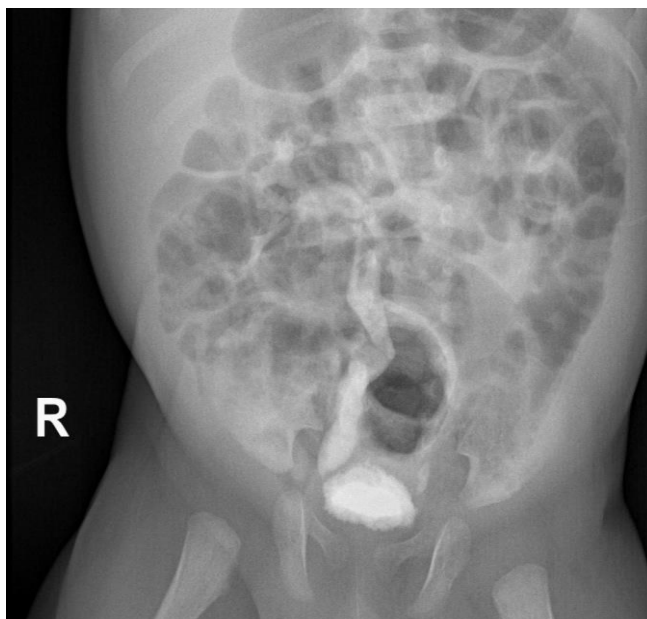




**Figura 2.** Ecografia renal e vesical

No dia seguinte realizou cistouretrografia radiológica (Figura 3) que, após instilação retrógrada e gravitacional de cerca de 60cc de contraste iodado, visualizou bexiga de boa capacidade, contornos regulares e sem imagens parietais ou endoluminais com expressão radiológica; identificou-se a presença de RVU passivo e ativo à direita, de grau III, o uretero apresentou calibre máximo de 9mm com evidência de afilamento distal, com cerca de 5mm de extensão; a uretra revelou calibre e morfologia normais; não se identificou resíduo pós-miccional valorizável.

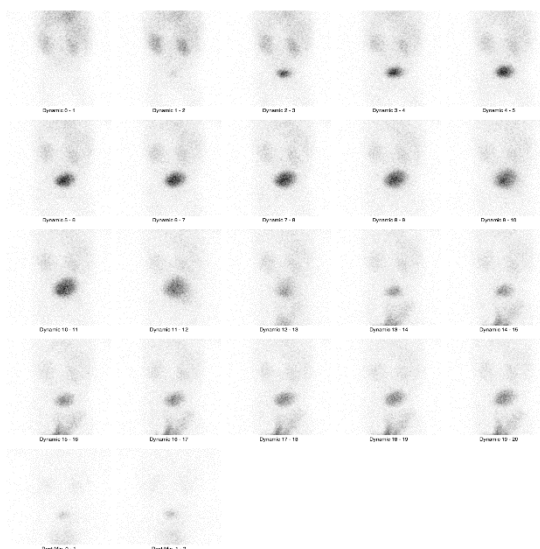


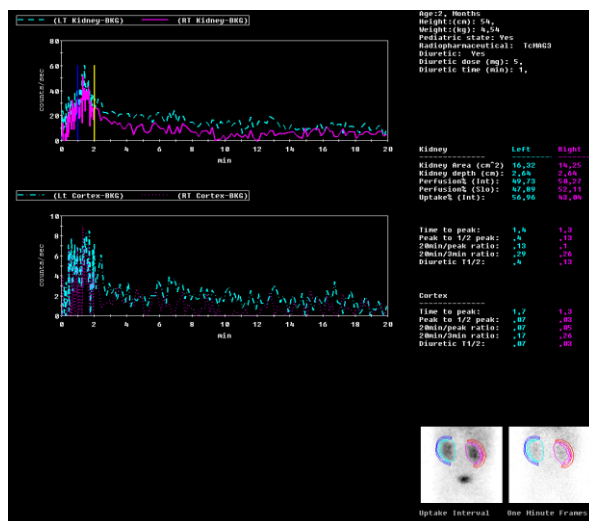


**Figura 3.** Cistouretrógrafia radiológica

Teve alta para o domicílio no dia seguinte, sob antibioticoterapia oral com amoxicilina/ácido clavulânico (50mg/Kg/dia de amoxicilina), perfazendo um total de 10 dias de terapêutica antimicrobiana. Ficou ainda definido em plano: início de quimioprofilaxia antibiótica após completar ciclo terapêutico com amoxicilina/ácido clavulânico, com xarope manipulado de trimetoprim a 1% em dose única diária de 1mg/Kg; orientação para consulta de Nefrologia Pediátrica do HGO.

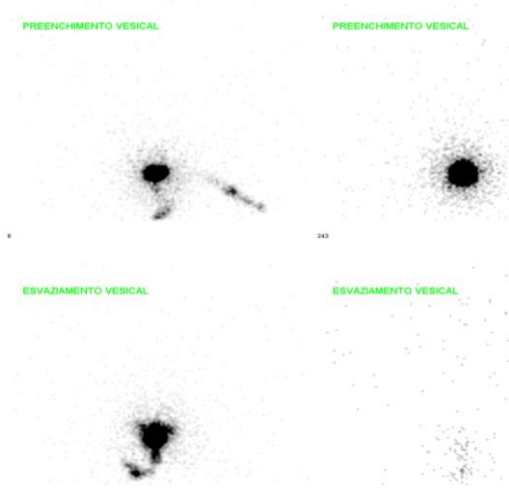
Realizou renograma MAG3 (Figura 4) cerca de um mês após o episódio de IU, que documentou uma drenagem conservada bilateralmente e a seguinte função renal diferencial: rim direito 43% e rim esquerdo 57%.





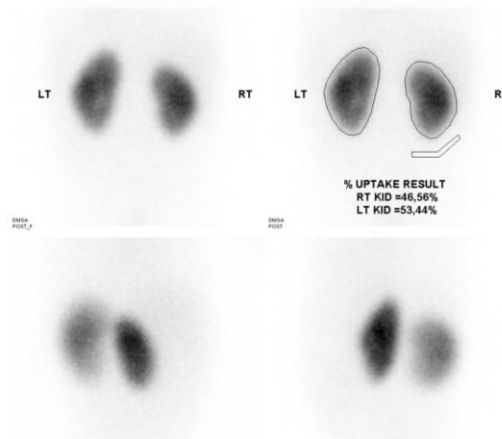
**Figura 4. Renograma MAG3**

Manteve seguimento regular em consulta de Nefrologia Pediátrica. Não voltou a ocorrer IU. Repetiu ecografia renal e vesical 6, 12, 24 e 36 meses depois da inicial e que revelaram rins de crescimento simétrico, ecoestrutura conservada bilateralmente, boa diferenciação corticomedular e espessura cortical, persistência de UHN direita ligeira, bexiga normal. Realizou cistografia isotópica de controle (Figura 5) 17 meses após a primeira cistografia, que não evidenciou presença de RVU, tendo na sequência deste exame suspenso a quimioprofilaxia antibiótica.



**Figura 5. Cistografia isotópica**

Efetuoou cintigrama renal 99mTcDMSA (Figura 6) 18 meses após a IU, que não evidenciou lesões parenquimatosas focais e apurou uma função renal diferencial de 43% no rim direito 57% no rim esquerdo.



**Figura 6.** Cintigrama renal DMSA

Tem sido globalmente saudável, sem intercorrências dignas de realce, com regular crescimento estaturoponderal e adequado desenvolvimento psicomotor.

## Discussão

M. apresentou-se ao 21.º dia de vida numa urgência pediátrica por febre com cerca de 24 horas de evolução, sensação de bem-estar, e sem outros sintomas ou sinais de doença, num contexto intrafamiliar de infeção das vias aéreas superiores de etiologia presumivelmente viral.

A etiologia viral é a causa mais frequente de febre no RN, e deve ser considerada num caso como o apresentado, de um RN de termo, com boa evolução clínica pós-natal, temperatura inferior a 40º, intervalos de apirexia sem sensação de doença, ausência de outra sintomatologia e exame objetivo favorável, sem sinais de localização. Contudo, uma infeção bacteriana invasiva, pelo seu potencial de gravidade, deve ser sempre admitida.<sup>[33]</sup>

A IU é a infeção bacteriana mais frequentemente identificada no primeiro mês de vida, com uma prevalência que pode atingir 15% dos RN com febre.<sup>[34]</sup>

Assim, apesar da inespecificidade e aparente benignidade do quadro clínico, M. foi submetido a avaliação analítica logo após a primeira observação hospitalar, que incluiu colheita assética de urina por PV. A tira reativa revelou-se muito sugestiva de IU, pelo resultado positivo (3+) da esterase leucocitária, teste importante para a deteção de leucocitúria. É um parâmetro importante para a presunção de IU, embora com uma sensibilidade inferior nos primeiros dois meses de vida (60% *versus* 80-90%), exceto se a urina for colhida por PV.<sup>[35]</sup>

A PV, técnica introduzida por Pryles et al em 1959, é o método *gold standard* de colheita assética de urina para crianças com idade inferior a um ano, grupo etário no qual a bexiga repleta é um órgão intra-abdominal.<sup>[36]</sup> A cateterização vesical constitui uma boa alternativa.

A identificação de pelo menos uma colónia na urina colhida por PV não deixa qualquer dúvida acerca da veracidade do diagnóstico de IU. Também neste aspeto esta técnica de colheita tem valor acrescido quando comparada com as demais, ao limitar as dificuldades de interpretação do *cut-off* de contagem bacteriana assumido na sequência da recomendação original de Kass,<sup>[37]</sup> uma questão que tem sido recentemente levantada e debatida por autores como Swerkersson et al e Tullus.<sup>[38, 39]</sup>

A colheita por saco coletor associa-se com frequência a contaminação da amostra e, por conseguinte, não está recomendada para o diagnóstico de IU.

Uma nova técnica, também não-invasiva, fácil, rápida e segura, tem sido implementada nalguns centros hospitalares, de forma mais ou menos esporádica, a RN e lactentes até aos seis meses, obtendo-se por contração reflexa do detrusor uma amostra de urina por jacto médio.<sup>[40]</sup>

Embora a IU neonatal tenha sido tradicionalmente considerada como adquirida preferencialmente por via hematogénica, a verdade é que a sua microbiologia torna a via ascendente como a fisiopatologia mais provável de IU no RN. Desta forma, o agente bacteriano mais comum na IU neonatal é a *Escherichia coli* (cerca de 80% dos casos), seguido do *Enterobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus*. Outros agentes, muito menos comuns, incluem *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp*, *Streptococcus B*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* e *Klebsiella oxytoca*. Estas bactérias mais infrequentes são predominantemente identificadas nos RN que adquirem uma IU no hospital. A IU fúngica é também encontrada sobretudo na IU nosocomial e é causada principalmente por *Candida spp*. As crianças com IU não provocada pela *Escherichia coli* têm, sobretudo se apresentam bacteriémia concomitante, maior frequência de CAKUT, de tipo refluxivo ou obstrutivo.<sup>[41]</sup>

As IU febris têm a sua maior incidência durante o primeiro ano de vida em ambos os géneros. A presença de febre aumenta a probabilidade de envolvimento renal (sensibilidade de 53 a 84% e especificidade de 44 a 92%) e estas PNA estão associadas a uma maior probabilidade de anomalias nefro-urológicas subjacentes e a um maior risco de CR. A apresentação clínica da PNA é variável e geralmente inespecífica no RN e no lactente, podendo no primeiro assumir-se como uma sépsis neonatal. Outros sintomas e sinais de IU no RN incluem: vômitos, recusa alimentar, diarreia, má progressão ponderal, letargia, irritabilidade, alterações macroscópicas da urina (hematúria, urina turva). A frequente inespecificidade nas idades mais jovens torna o diagnóstico precoce de IU muito desafiante. As PNA devem ser suspeitadas em todos os bebés febris, até prova em contrário. Todavia, a febre pode estar ausente ou ser de pequena dimensão, o que ocorre em 20 a 40% dos RN.<sup>[42]</sup> O caso clínico apresentado corresponde justamente a uma IU monossintomática, sem repercussão no estado geral, num RN sem

diagnóstico ecográfico pré-natal de patologia nefro-urológica e, como verificado neste doente, o exame físico é muitas vezes pouco esclarecedor.

Após a infância, as IU confinadas à bexiga (cistites) são geralmente acompanhadas de sintomas localizados: disúria, poliaquiúria, urgência/incontinência miccional, com ou sem alterações macroscópicas ou do cheiro da urina.<sup>[43]</sup>

A bacteriémia associada a IU é inversamente relacionada com a idade, pelo que os RN com IU têm maior risco de bacteriémia que as crianças mais velhas, embora com taxas descritas na literatura de dimensão muito variável (4 a 31%).<sup>[44]</sup> Mas, curiosamente, o risco de meningite bacteriana aguda concomitante com IU neonatal ou do pequeno lactente (idade <90 dias) é muito pequeno (0 a 2%), como demonstrado nos trabalhos de Thomson et al, Wallace et al, e Nugent et al.<sup>[45-47]</sup> Neste caso, a hemocultura foi negativa e, tendo em consideração a avaliação objetiva efetuada na admissão e posteriormente, com evolução rápida para apirexia e melhoria da PCR, não foi efetuada punção lombar. Esta opção está de acordo com a prática cada vez mais preconizada na literatura.<sup>[48]</sup>

É geralmente aceite que o atraso no início do tratamento da IU pode ter consequências nefastas para a criança, como a lesão renal aguda ou o eventual desenvolvimento posterior de CR. Mas a dimensão desse intervalo temporal é muito controversa na literatura, com alguns autores a consideram-no tão curto quanto um dia, outros mais largo até uma semana, havendo ainda os que defendem que a duração da febre não se relaciona com a formação de CR.<sup>[49]</sup>

Na prática clínica diária, é consensual que, logo que colocada a suspeita de PNA, a instituição de antibioticoterapia empírica – oral ou endovenosa, em regime ambulatorio ou de internamento – é de primordial importância, nomeadamente nos RN e nos lactentes. No nosso caso, a instituição de antibioticoterapia ocorreu com pouco mais de 24 horas de febre, facto que terá sido importante em termos de prevenção/extensão de lesão inflamatória aguda cortical (não avaliada por estudo cintigráfico renal de fase aguda), e que poderá ter contribuído para o não desenvolvimento de lesão parenquimatosa cicatricial focal, como evidenciado através de cintigrama renal <sup>99mTc</sup>DMSA realizado mais de um ano após a IU.

A excelente evolução clínica e analítica, sem critérios clínicos de sépsis e sem bacteriémia, com apirexia desde o primeiro dia de antibioticoterapia e melhoria dos parâmetros inflamatórios, e

o conhecimento do teste de sensibilidade aos antibióticos, revelador de uma *Escherichia coli* multissensível, permitiu que a terapêutica tenha sido completada por via oral, num total de 10 dias (a duração preconizada na IU bacteriana não complicada do RN). Esta é uma metodologia aceite desde há vários anos, nos casos com evolução favorável.<sup>[41]</sup>

Metanálises do grupo Cochrane<sup>[50]</sup> demonstraram a eficácia da antibioticoterapia oral nas crianças com IU sem sépsis e com tolerância oral. A opção por esta via depende também obviamente da antecipada adesão a esta proposta por parte dos pais do doente. Persiste, todavia, uma legítima e compreensível prudência, ou mesmo recusa, na prescrição inicial de antibioticoterapia oral no RN, sobretudo nos casos de IU febril. A terapêutica empírica instituída consistiu em antibioticoterapia endovenosa dupla, com ampicilina e gentamicina, segundo protocolo em vigor no Serviço de Pediatria do HGO. A gentamicina é utilizada em dose única diária, esquema que permite picos de concentração mais elevados, sem aumentar o vale e, portanto, sem risco acrescido de nefrotoxicidade.<sup>[1]</sup> Esta opção terapêutica revelou-se adequada, em RN sem diagnóstico pré-natal de CAKUT e sem contexto de infeção nosocomial, situações em que uma escolha antibiótica de mais largo espectro poderia ter sido contemplada.

Outras opções de espectro menos alargado, com amoxicilina ou cefalexina, têm sido ponderadas e admitidas por Fernandez et al<sup>[51]</sup> na IU febril a *Escherichia coli* ou a *Klebsiella pneumoniae* abaixo dos 60 dias de vida. De acordo com os nossos padrões de resistência local, aquela opção não nos parece a mais adequada, comportando riscos desnecessários. A associação amoxicilina/ácido clavulânico ou a cefuroxima parecem-nos escolha mais admissíveis, em contexto de IU sem sépsis/bacteriémia.

Devido ao risco mais elevado de CAKUT subjacente, a investigação imagiológica é importante na abordagem do RN com IU. No nosso caso, a normalidade das ecografias pré-natais não indiciava a sua existência. Contudo, a ecografia renal e vesical efetuada ainda durante o internamento revelou a presença de UHN direita, ainda que com uma dilatação ligeira do bacinete e do uretero.

A Academia Americana de Pediatria (AAP)<sup>[52]</sup> e a Sociedade Italiana de Nefrologia Pediátrica (ISPN)<sup>[53]</sup> recomendam a realização obrigatória de ecografia após uma primeira IU em crianças com mais de dois meses de idade, podendo daqui extrapolar-se naturalmente a sua indicação também para a IU ocorrida no período neonatal. Esta proposta, com a qual nos identificamos completamente, contrasta com Miron et al<sup>[54]</sup>,

que não preconizam a sua realização no caso de ecografia pré-natal normal. Embora se compreendam os resultados e as interpretações expressas no seu estudo, que abrangeu 209 crianças, a experiência desmente essas conclusões com alguma frequência, e o caso clínico apresentado no nosso trabalho é disso um bom exemplo.

A ecografia pode ser realizada nos primeiros dias de internamento, sobretudo nos casos de IU atípica ou com evolução clínica não benigna, mas também pode ser protelada por algumas semanas (quatro a oito).<sup>[52, 53, 55]</sup> No nosso doente, apesar da boa evolução clínica e analítica, a avaliação ecográfica foi efetuada ainda durante o internamento, prática que habitualmente se efetua no Serviço de Pediatria do HGO para a generalidade dos RN, lactentes e crianças admitidas na Enfermaria de Pediatria por PNA.

A controvérsia quanto ao plano de investigação imagiológica a realizar na sequência de IU em idade pediátrica engloba também as indicações e o momento para realização de cistografia (radiológica ou isotópica), exame *gold standard* para o diagnóstico de RVU.

O RVU era considerado no início dos anos 70 do século XX, o grande inimigo, o “vilão” a abater.<sup>[56]</sup> Mas no final dessa década, o RVU passara de mero “catalisador” dos efeitos renais da IU a um “presumível inocente”, e mais recentemente, segundo Bandari e Docimo<sup>[57]</sup> foi considerado “não uma doença, mas um fenótipo”.

Acresce a importância dos trabalhos de Risdon e de outros autores<sup>[25]</sup>, publicados desde há cerca de 30 anos, que, ao identificaram uma nova entidade, a nefropatia congénita do RVU, vieram colocar em causa muitos dogmas anteriormente acumulados.

Na atualidade, a importância atribuída ao RVU na etiopatogenia da CR está claramente diminuída, mas não abolida. Esse facto traduz-se na existência de diferentes *guidelines* de avaliação da criança com IU.

A estratégia designada “*bottom-up*” centra-se na valorização do diagnóstico de RVU, o que implicitamente significa a realização de cistografia, um exame invasivo, caro, e que expõe a criança a radiação. O modelo “*top-down*”, pelo contrário, focaliza a sua atenção na avaliação da eventual lesão renal – aguda e inflamatória ou tardia e cicatricial –, o que implica a realização de cintigrama renal <sup>99mTc</sup>DMSA, na fase aguda da IU e posteriormente.<sup>[58]</sup>

As *guidelines* do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendam a realização de cistografia a todas as crianças com menos de seis meses com uma primeira IU atípica (sépsis, organismo outro que a *Escherichia coli*, ausência de resposta a

antibioticoterapia em 48 horas, oligúria, elevação da creatinina sérica) ou com história de IU recorrente.<sup>[10]</sup> A AAP também recomenda que a cistografia não seja realizada de forma sistemática a todas os lactentes e crianças após uma primeira IU, mas de forma seletiva nos casos de alteração ecográfica renal e vesical sugestiva de hidronefrose, cicatriz renal, ou outros aspetos sugestivos de RVU de grau elevado ou de uropatia obstrutiva, e também em todas as IU atípicas.<sup>[52]</sup> A ISPN recomenda o rastreio de RVU após primeira IU febril, quando a ecografia renal e vesical revela hipoplasia renal (uni ou bilateral), alterações da ecogenicidade parenquimatosa, dilatação ureteral, espessamento uroepitelial da pelvis renal, dilatação pielocalicial, particularmente se associada a espessamento uroepitelial, e alterações da bexiga; a cistografia deve ser ainda realizada quando a IU é causada por um agente diferente de *Escherichia coli* e em crianças com IU febris recorrentes.<sup>[53]</sup>

No caso de efetivação de cistografia, a administração profilática de antibiótico no sentido de prevenir a IU iatrogénica é discutível, sendo recomendada pelas *guidelines* da NICE,<sup>[10]</sup> mas não habitualmente praticada no HGO.<sup>[59]</sup>

Igualmente controverso é o momento da realização da cistografia. Classicamente, era realizada algumas semanas (três a seis) após conclusão da antibioticoterapia, na convicção de que uma realização mais precoce pudesse provocar, por alterações inflamatórias transitórias na junção ureterovesical, um número acrescido de falsos-positivos ou de falsos-negativos na investigação mais precoce de RVU na IU.<sup>[60]</sup>

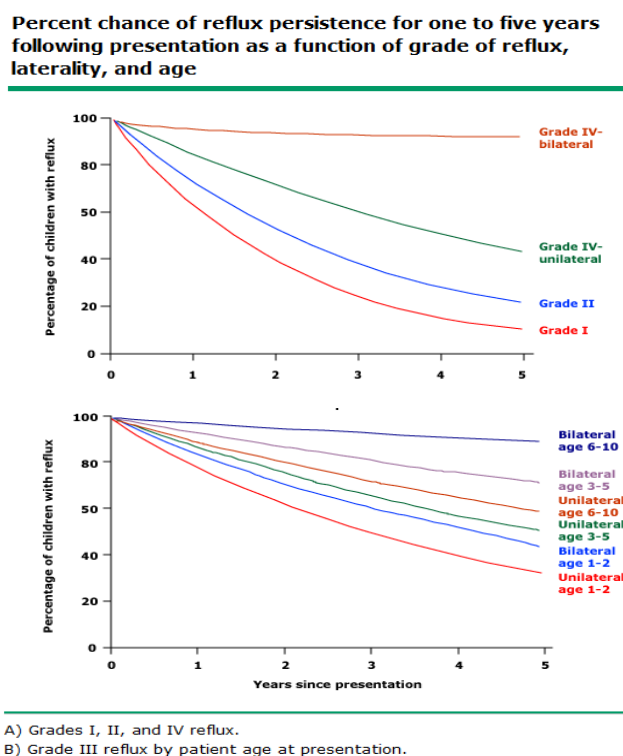
McDonald et al<sup>[61]</sup>, em artigo publicado em 2000, questionaram esta prática, sugerindo a pertinência e a eficácia da sua realização logo que o doente fica assintomático. E Mazzi et al<sup>[62]</sup> demonstraram muito recentemente, numa revisão sistemática com 1745 doentes, que a cistografia efetuada nos primeiros oito dias após o início da antibioticoterapia da IU não afeta a prevalência de RVU associado.

M. efetuou cistografia ao sexto dia de terapêutica, por técnica radiológica com instilação retrógrada e gravitacional de contraste iodado. Embora a cistografia isotópica, também disponível no HGO, tenha maior sensibilidade para o diagnóstico de RVU e a exposição do doente a dose de radiação seja muito inferior que a referida com o recurso a cistografia radiológica,<sup>[63]</sup> aquela opção teve em vista permitir desde logo uma adequada avaliação morfológica da bexiga e da uretra e uma graduação inicial mais rigorosa do RVU, considerado muito provável no nosso caso.

Com efeito, os estudos em RN com IU e alterações ecográficas significativas revelam prevalências relevantes de RVU, valor que no estudo de Cleper et al<sup>[64]</sup>, com 64 RN (55 do género masculino) alcançou os 80%.

Embora neste RN a dilatação piélica fosse ligeira (diâmetro <10mm em corte transversal ântero-posterior), a visualização de uretero com 9mm de diâmetro em topografia pélvica sugeriu fortemente a presença de RVU, facto que foi confirmado pela evidência de RVU direito de grau III. O RVU foi reavaliado por cistografia isotópica 18 meses após o diagnóstico, e revelou a ausência de RVU.

A resolução espontânea de RVU está bem documentada na literatura,<sup>[65]</sup> sendo naturalmente mais provável nos graus mais baixos, com cerca de 80% de resolução espontânea nos casos de grau I e II e cerca de 20 a 70% no grau III; os refluxos de maior gravidade podem ainda assim evidenciar uma resolução espontânea, como se pode verificar na Figura 7.



**Figura 7.** Probabilidade de resolução do RVU (imagem retirada de UpToDate, a partir da Ref 64)

A coexistência entre RVU e obstrução homolateral da junção ureterovesical pode ocorrer, mas está muito menos descrita na literatura que a associação com a obstrução da junção pieloureteral.<sup>[66]</sup> Numa criança com história de IU e diagnóstico de RVU, o renograma MAG3 está indicado nas situações de suspeição de uropatia obstrutiva

associada – alta (obstrução da junção pieloureteral) ou baixa (obstrução da junção ureterovesical, válvulas da uretra posterior) – e nos casos de duplicidade pieloureteral complexa.<sup>[67]</sup> Neste doente, a realização de renograma diurético MAG3 (sob algaliação), cerca de um mês após a IU, foi justificada pela imagem cistográfica de afinamento distal do uretero direito, e permitiu excluir uma eventual dificuldade de drenagem na unidade renal homolateral.

O RVU foi sobrevalorizado durante muito tempo, e considerado o principal responsável pela ocorrência de lesão parenquimatosa renal na criança, ao facilitar a ascensão bacteriana no trato urinário e a ocorrência de PNA. Contudo, o reconhecimento de que a lesão renal associada ao RVU pode também ser congénita – neste grupo de doentes mais associada ao género masculino, ao RVU de grau IV-V, a (hipo)displasia renal, e a sequelas a médio e longo prazo mais problemáticas –, veio alterar alguns paradigmas na discussão e deslocar o foco praticamente exclusivo no RVU para o estudo de outros mecanismos responsáveis por lesão renal, os quais poderão vir a justificar novas estratégias terapêuticas.<sup>[68]</sup>

O cintigrama renal 99mTcDMSA, exame *gold standard* para avaliar a integridade do parênquima renal, pode ser realizado em fase aguda de IU para deteção de lesões de inflamatórias no parênquima, mas, no Serviço de Pediatria do HGO apenas é efetuado em situações clínicas muito excecionais de forte suspeição de PNA não confirmada em urocultura. No nosso doente, foi realizado cerca de 18 meses após a IU, e foi considerado normal.

O NICE propõe que o cintigrama renal 99mTcDMSA seja efetuado entre 4-6 meses após a IU, para deteção de lesões crónicas corticais.<sup>[55]</sup> Outros autores recomendam a sua realização mais tarde, nunca antes de 6-12 meses após a IU.<sup>[69]</sup>

O risco de CR é considerado maior após uma primeira IU ocorrida no primeiro ano de vida, como expresso no estudo prospetivo de Benador et al<sup>[70]</sup>, com 201 crianças, no qual foi demonstrada CR em 43% das 88 crianças com menos de um ano.

A ausência de lesões corticais renais neste caso, adequadamente evidenciada no cintigrama renal 99mTcDMSA, a não recorrência de IU após três anos de seguimento, e a resolução espontânea do RVU, permitem definir um excelente prognóstico, nomeadamente quanto à função renal futura desta criança.

M. cumpriu quimioprofilaxia antibiótica com manipulado de trimetoprim a 1%, em toma única diária de 1mg/Kg, até à evidência da resolução do RVU. Foi uma opção que, sendo discutível, nos pareceu sensata e adequada, após uma primeira IU ocorrida tão precocemente, no período neonatal, e o diagnóstico quase imediato de RVU de grau III. O uso de antibiótico profilático após IU, em particular na criança com RVU de qualquer grau, foi, desde Smellie et al<sup>[71]</sup> e ao longo de décadas, uma prática comum na tentativa de redução do risco de recorrência de IU.

Vários artigos têm questionado a prática generalizada de quimioprofilaxia antibiótica a todas as crianças com RVU. Garin et al<sup>[72]</sup> publicaram em 2006 um estudo multicêntrico, aleatorizado e controlado com 236 doentes com IU, que não documentou eficácia da quimioprofilaxia antibiótica na recorrência de IU ou na prevenção da CR.

Montini et al<sup>[73]</sup> num outro estudo multicêntrico, aleatorizado e controlado, publicado dois anos depois, obtiveram conclusões semelhantes: em crianças sem RVU ou com RVU de grau inferior a IV, a profilaxia não reduziu a taxa de recorrência de IU nos 12 meses posteriores à primeira IU; o grupo de crianças com RVU de grau III apresentou um maior número de IU recorrentes, todavia não estatisticamente significativo.

O estudo aleatorizado, controlado com placebo e multicêntrico PRIVENT<sup>[74]</sup> desenvolvido na Austrália e publicado em 2009, envolveu 576 crianças (quimioprofilaxia antibiótica com a associação trimetoprim/sulfametoxazole *versus* placebo durante 12 meses, 288 crianças em cada ramo, 71% após primeira IU, idade inferior a 18 anos, mediana etária de 14 meses, 42% com RVU, dos quais 53% de grau superior ou igual a III). Ocorreu IU em 36/288 (13%) dos doentes do grupo com quimioprofilaxia antibiótica e em 55/288 (19%) dos doentes do grupo placebo ( $p=0,02$ ). Os resultados obtidos significaram que 14 doentes deveriam ter sido medicados para prevenir uma IU.

Cinco anos depois, um outro estudo aleatorizado, controlado com placebo e multicêntrico, proveniente dos Estados Unidos da América, analisou 607 crianças (2-72 meses, mediana de 12 meses) com RVU de grau I-IV, após primeira ou segunda IU.<sup>[75]</sup>

Designado por RIVUR, este estudo teve duas conclusões principais: ocorreu IU em 39/302 (12,9%) dos doentes do grupo antibiótico e em 72/305 (23,6%) dos doentes do grupo placebo ( $p<0.001$ ), o que significou uma redução da recorrência de IU em cerca de 50% do grupo com quimioprofilaxia antibiótica; a identificação de nova cicatriz renal não diferiu significativamente entre os dois grupos (8,2% no grupo sob profilaxia *versus*

8,4% no grupo placebo,  $p=0.94$ ). Todavia, como sublinhou Garin, o estudo RIVUR não teve uma metodologia suficientemente robusta, em particular na avaliação da prevenção do desenvolvimento de cicatriz renal, pelo que futuras investigações serão necessárias para obtenção de respostas que possam evitar erros do passado, e quando as escolhas terapêuticas foram mais baseadas em opiniões do que em factos.<sup>[76]</sup>

Os trabalhos de Garin<sup>[72]</sup> e de Montini<sup>[73]</sup> atrás referidos revelaram um outro resultado concordante: a maior prevalência de resistências antimicrobianas no grupo de crianças sob quimioprofilaxia antibiótica.

Este é um aspeto particularmente importante, estimulado pelas investigações pioneiras de Lincoln e Winberg<sup>[77]</sup> e analisada em 2013 por Bitsori et al.<sup>[78]</sup>

Se, na realidade, várias meta-análises avaliaram a potencial eficácia da quimioprofilaxia antibiótica, poucos foram os ensaios que estudaram os seus riscos e desvantagens.

Existem efetivamente poucos ensaios aleatorizados e controlados acerca da resistência antimicrobiana relacionada com a quimioprofilaxia antibiótica da IU.

A meta-análise desenvolvida por Selekmán et al<sup>[79]</sup> avaliou o impacto da quimioprofilaxia antibiótica na IU recorrente com multirresistência antimicrobiana.

Foram estudados 1299 doentes (224 IU); os doentes sob profilaxia desenvolveram IU multirresistente com maior frequência (33% *versus* 6%,  $p < 0.001$ ); uma IU multirresistente ocorreu por cada 21 doentes sob profilaxia. Estes resultados revelaram-se importantes na compreensão da relação risco-benefício da quimioprofilaxia antibiótica e também na seleção da terapêutica empírica das IU intercorrentes.

Os primeiros três estudos randomizados que compararam o tratamento médico (quimioprofilaxia antibiótica) com o tratamento cirúrgico do RVU revelaram resultados comparáveis no que se refere à progressão das CR existentes ou ao desenvolvimento de novas CR.<sup>[28, 80, 81]</sup> No último destes trabalhos, da responsabilidade do *International Reflux Study in Children*, 252 crianças com RVU de graus III e IV, antecedente de pelo menos uma IU e valor de taxa de filtração glomerular (TFG)  $>70\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  à data do recrutamento, foram acompanhadas ao longo de 10 anos. A recorrência de IU febril foi superior no grupo de crianças sob quimioprofilaxia antibiótica ( $p < 0,03$ ), mas não se verificaram alterações significativas entre o grupo médico e o grupo cirúrgico no que se refere ao crescimento somático, crescimento renal, aspetos cintigráficos renais e TFG.

Todavia, quatro doentes (dois médicos, dois cirúrgicos) evoluíram para DRC estágio 5 e sete desenvolveram HTA.<sup>[81]</sup>

Infelizmente, e como muito recentemente destacaram Hewitt e Montini<sup>[82]</sup>, a ausência de estudos prospectivos, aleatorizados e controlados, com grupo de estudo não-cirúrgico sem quimioprofilaxia antibiótica, tem impedido a obtenção de conclusões seguras acerca da melhor intervenção terapêutica na criança com RVU.

No mesmo sentido, a revisão Cochrane de 2019 “*Interventions for primary vesicoureteric reflux*”, avaliou os benefícios e os prejuízos das opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do RVU primário. Foram incluídos 34 estudos (mas apenas quatro foram considerados de baixo risco de viés para todos os campos de estudo), envolvendo 4001 crianças; as intervenções terapêuticas (isoladas ou em combinação) foram: antibiótico em dose baixa e prolongada, reimplantação ureteral cirúrgica, injeção ureteral endoscópica, probióticos, arando, circuncisão e oxibutinina. Os autores retiraram as seguintes conclusões principais: 1) em comparação com nenhum tratamento, o uso prolongado de antibióticos em baixa dosagem revela pouca ou nenhuma diferença no número de IU recorrentes, sintomáticas e febris, em crianças com RVU (evidência de baixa certeza); a cirurgia pode reduzir o risco de IU febril recorrente, mas o benefício adicional da correção cirúrgica ou endoscópica do RVU *versus* quimioprofilaxia antibiótica isolada permanece ainda não esclarecido.<sup>[32]</sup>

A excelente evolução verificada neste caso, com resolução espontânea do RVU no segundo ano de vida, não recorrência da IU ocorrida no período neonatal, e ausência de lesão parenquimatosa renal (congénita ou adquirida), ultrapassaram obviamente algumas das questões controversas identificadas e discutidas neste texto. Outras crianças, bem como os pais e especialistas (pediatras e cirurgiões), noutras contextos clínicos, analíticos e imagiológicos, e noutras latitudes geográficas, foram no passado, são no presente e serão no futuro confrontadas com situações mais complexas de RVU, com abordagens e decisões terapêuticas mais difíceis do que as expressas a propósito do nosso doente.

Como escreveu o cirurgião pediátrico irlandês Barry O’Donnell [1926 - 2019] “*Today’s science is often tomorrow’s nonsense [...] We shall continue to make mistakes. The best we can hope for is that we make new mistakes and not repeat the old ones.*”

## **Agradecimentos**

A todos os que estiveram sempre lá nos momentos bons e maus, aos que festejaram e sofreram comigo. À minha família e ao telefonema diário para a minha mãe. Aos meus amigos e às pausas para o café. Ao teatro. Aos meus colegas da Residência Universitária do Lumiar, com quem aprendi coisas para além da Medicina. Em especial, ao Dr. Paulo Calhau, orientador deste trabalho e Pediatra de mão cheia, agradeço o empenho, a disponibilidade e a partilha. À Prof. Doutora Patrícia Costa Reis, pela sua simpatia, resposta sempre pronta e importantes contribuições. A todos os que me ensinaram algo.

## **Bibliografia**

- 1** Tullus K and Shaikh N (2020) Urinary tract infections in children. *Lancet* 395: 1659-1668
- 2** Millner R and Becknell B (2019) Urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am* 66:1-13
- 3** Shaikh N, Morone NE, Bost JE and Farrell MH (2008) Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 27:302-308
- 4** Winberg J, Andersen HJ, Bergström T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K (1974) Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand* 63:232-234
- 5** Jodal U (1987) The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* 1:713-729
- 6** Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G (2016) Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 31(8):1253-1265
- 7** Pleniceanu O, Twig G, Tzur D, Sherman G, Afek A, Erlich T et al (2020) Acute pyelonephritis in children and the risk of end-stage kidney disease. *J Nephrol* published online doi:10.1007/s40620-020-00841-x
- 8** Balighian E and Burke M (2018) Urinary tract infections in children. *Pediatr Rev* 39:3-12
- 9** Ismaili K, Lolin K, Damry N, Alexander M, Lepage P and Hall M (2011) Febrile urinary tract infections in 0- to 3-month-old infants: a prospective follow-up study. *J Pediatr* 158:91-94
- 10** National Institute for Health and Care Excellence (2017) Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. NICE guideline. Available at: [www.nice.org.uk/CG54](http://www.nice.org.uk/CG54)
- 11** Cataldi L, Zaffanelo M, Gnarra M and Fanos V (2010) Urinary tract infection in the newborn and the infant: state of the art. *J Matern Fetal Neonatal Med* 23:90-93
- 12** Copp H and Schmidt B (2015) Work up of pediatric urinary tract infection. *Urol Clin North Am* 42:519-526
- 13** Silva ACS, Oliveira EA and Mak RH (2020) Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)* 96:65-79
- 14** Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G et al (2012) Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr* 101:451-457
- 15** Kramer MS, Tange SM, Drummond KN, Mills EL (1994) Urine testing in young febrile children: a risk-benefit analysis. *J Pediatr* 125:6-13

- 16** Oh MM, Kim JW, Park MG, Kim JJ, Yoo KH, Moon DG (2012) The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur J Pediatr* 171:565-570
- 17** Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey-Mims M et al (2016) Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring. *JAMA Pediatr* 170:848-854
- 18** Pérez RP, Ortega MJC, Álvarez JA, Baquero-Artigao F, Rico JCS, Zúñiga RV et al (2019) Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. *An Pediatr (Barc)* 90: 400.e1-400.e9
- 19** Rasmussen M, Sunde L, Andersen RF, Petersen OB; Danish Fetal Medicine Research Group, Olsen MS (2017) Infants with prenatally diagnosed kidney anomalies have an increased risk of urinary tract infections. *Acta Paediatr* 106:1875-1881
- 20** Visuri S, Jahnukainen T and Taskinen S (2017) Incidence of urinary tract infections in infants with antenatally diagnosed hydronephrosis. *J Pediatr Surg* 52:1503-1506
- 21** La Scola C, De Mutiis C, Hewitt IK, Puccio G, Toffolo A, Zucchetta P et al (2013) Different guidelines for imaging after first UTI in febrile infants: yield, cost, and radiation. *Pediatrics* 3:e665-e671
- 22** Kosmeri C, Kalaitzidis R and Siomou E (2019) An update on renal scarring after urinary tract infection in children: what are the risk factors? *J Pediatr Urol* 15:598-603
- 23** Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM and Tamminen-Möbius TE (1985) International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 15:105-109
- 24** Tullus K (2015) Vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 385:371-379
- 25** Risdon RA (1987) The small scarred kidney of childhood. *Pediatr Nephrol* 1: 632-637
- 26** No authors listed (1987) Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 295:237-241
- 27** Garin E, Campos A and Homsy Y (1988) Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol* 12:249-256
- 28** Smellie JM, Barratt M, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley G and Woolf S (2001) Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 357:1329-1333
- 29** Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A et al (2014) Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr* 168:893-900

- 30** Hewitt IK, Pennesi M, Morello W, Ronfani L and Montini G (2017) Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection-related renal scarring: A systematic review. *Pediatrics* 139:e20163145
- 31** Hajiyeve P and Burgu B (2017) Contemporary management of vesicoureteral reflux. *Eur Urol Focus* 3:181-188
- 32** Williams G, Hodson EM and Craig JC (2019) Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane database Syst Rev* 2:CD001532.pub5
- 33** Byington CL, Enriquez FR, Hoff C, Tuohy R, Taggart EW, Hillyard DR et al (2004) Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections. *Pediatrics* 113:1662-1666
- 34** Bonadio W and Maida G (2014) Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10-year evaluation. *Pediatr Infect Dis J* 33:342-344
- 35** Lendner I, Justma N, Givon-Lavi N, Maimon MS, Kestenbaum I and Ben-Shimol S (2019) Urine dipstick low sensitivity for UTI diagnosis in febrile infants. *Infect Dis (Lond)* 51:764-771
- 36** Pryles CV, Atkin MD, Morse TS and Welch KJ (1959) Comparative bacteriologic study of urine obtained from children by percutaneous suprapubic aspiration of the bladder and by catheter. *Pediatrics* 24:983-091
- 37** Kass EH (1956) Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Phys* 69:56-63
- 38** Swerkersson S, Jodal U, Åhrén C, Sixt R, Stokland E and Hansson S (2016) Urinary tract infection in infants: the significance of low bacterial count. *Pediatr Nephrol* 31:239-245
- 39** Tullus K (2016) Low urinary bacterial counts: do they count? *Pediatr Nephrol* 31:171-174
- 40** Fernández MLH, Merino NG, García AT, Seoane BP, Martínez MS, María Abad MTC and García-Pose A (2013) A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. *Arch Dis Child* 98:27-29
- 41** Baracco R and Matoo TK (2014) Diagnosis and management of urinary tract infection and vesicoureteral reflux in the neonate. *Clin Perinatol* 41:633-642
- 42** O'Donovan DJ (2018) Urinary tract infections in neonates. *UpToDate* Last updated Oct 02
- 43** Montini G, Tullus K and Hewitt I (2011) Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med* 365:239-250
- 44** Desai D, Gilbert B and McBride C (2016) Paediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. *Aust Fam Physician* 45:558-563

- 45** Thomson J, Cruz AT, Nigrovic LE, Freedman SB, Garro AC, Ishimine PT et al (2017) Concomitant bacterial meningitis in infants with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis Journal* 36:908-910
- 46** Wallace SS, Brown DN and Cruz AT (2017) Prevalence of concomitant acute bacterial meningitis in neonates with febrile urinary tract infection: a retrospective cross-sectional study. *J Pediatr* 184:199-203
- 47** Nugent J, Childers M, Sing-Miller N, Howard R, Allard R and Eberly M (2019) Risk of meningitis in infants aged 29 to 90 days with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 212:102-110
- 48** Wang ME, Biondi EA, McCulloh RJ, Garber M, Natt BC, Lucas BP and Schroeder AR (2019) Testing for meningitis in febrile well-appearing young infants with a positive urinalysis. *Pediatrics* 144:e20183979
- 49** Karavanaki KA, Soldatou A, Koufadaki AM, Tsentidis C, Haliotis FA and Stefanidis CJ (2017) Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. *Acta Paediatr* 106:149-154
- 50** Strohmeier Y, Hodson EM, Willis NS, Webster AC and Craig JC (2014) Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD003772
- 51** Fernandez M, Merkel KG, Ortiz JD, and Quick RD (2020) Oral narrow-spectrum antibiotics for the treatment of urinary tract infection in infants younger than 60 days. *J Pediatric Infect Dis Soc* 9:378-381
- 52** American Academy of Pediatrics. Subcommittee on urinary tract infection (2016) Reaffirmation of AAP clinical practice guideline: the diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2-24 months of age. *Pediatrics* 138:e20163026
- 53** Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna A et al (2020) Updated italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr* 2020 109(2): 236-247
- 54** Miron D, Daas A, Sakran W, Lumelsky D, Koren A and Horovitz Y (2007) Is omitting post urinary-tract-infection renal ultrasound safe after normal antenatal ultrasound? An observational study. *Arch Dis Child* 92:502-504
- 55** National Institute for Health and Care Excellence (2013) Urinary tract infection in children and young people. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/qs36](http://www.nice.org.uk/guidance/qs36)
- 56** Jardim H (2004) Refluxo vesicoureteral: os novos conceitos e as dúvidas de sempre. *Acta Paediatr Port* 35:473-484

- 57** Bandari J and Docimo S (2017) Vesicoureteral reflux is a phenotype, not a disease: a population-centered approach to pediatric urinary tract infection. *J Pediatr Urol* 13:378-382
- 58** Riccabona M (2016) Imaging in childhood urinary tract infection. *Radiol Med* 121:391-401
- 59** Martins SM, Pinto M, Braga M and Calhau P (2020) Incidence of urinary tract infection after cystography. *Rev Paul Pediatr* 39:e2019386
- 60** Auer J and Seager LD (1937) Experimental local bladder edema causing urine reflux into ureters and kidneys. *J Exp Med* 66:741-754
- 61** McDonald A, Scranton M, Gillespie R, Mahajan V and Edwards GA (2000) Voiding cystourethrograms and urinary tract infections: how long to wait? *Pediatrics* 105:E50. doi:10.1542/peds.105.4.e50
- 62** Mazzi S, Rohner K, Hayes W and Weitz M. (2019) Timing of voiding cystourethrography after febrile urinary tract infection in children: a systematic review. *Arch Dis Child* doi: 10.1136/archdischild-2020-318881
- 63** De Palma D and Santos AI (2014) Renal radionuclide imaging, an evergreen forty years old. *Klin Padiatr* 226:225-232
- 64** Cleper R, Krause I, Eisenstein B and Davidovits M (2004) Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract infection. *Clin Pediatr (Phila)* 43:619-625
- 65** Elder JS, Peters CA, Arant BS, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS et al (1997) Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 157:1846-1851
- 66** Hegde S, Menon P and Rao KLN (2019) Co-Existing Pediatric Ureteropelvic Junction Obstruction and Vesicoureteric Reflux: Prevalence and Implications. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 24:109-116
- 67** Mendichovszky I, Solar BT, Smeulders N, Easty M and Biassoni L (2017) Nuclear Medicine in Pediatric Nephro-Urology: an overview. *Semin Nucl Med* 47:204-228
- 68** Hewitt IK and Montini G (2021) Kidney damage associated with vesico ureteric reflux. *Curr Opin Pediatr* 33:247-251
- 69** Marks SD, Gordon I and Tullus K (2008) Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations. *Pediatr Nephrol* 23:9-17
- 70** Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B and Girardin E (1997) Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 349:17-19
- 71** Smellie JM, Katz G and Grünberg RN (1978) Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary-tract infection. *Lancet* 2:175-178

- 72** Garin EH, Olavarria F, Nieto VG, Valenciano B, Campos A and Young L (2006) Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 117:626-632
- 73** Montini G, Rigon L, Zucchetto P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D et al (2008) Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial). *Pediatrics* 122:1064-1071
- 74** Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ et al (2009) Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 361:1748-1759
- 75** The RIVUR Trial Investigators (2014) Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 370:2367-2376
- 76** Garin EH (2019) Primary vesicoureteral reflux; what have we learnt from the recently published randomized, controlled trials? *Pediatr Nephrol* 34:1513-1519
- 77** Lincoln K, Lidin-Janson G and Winberg J (1970) Resistant urinary infections resulting from changes in resistance pattern of faecal flora induced by sulphonamide and hospital environment. *Br Med J* 3:305-309
- 78** Bitsori M, Maraki S, Galanakis E (2014) Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol* 29:1053-1058
- 79** Selekmán RE, Shapiro DJ, Boscardin J, Williams G, Craig JC, Brandström et al (2018) Uropathogen resistance and antibiotic prophylaxis: a meta-analysis. *Pediatrics* 142:e20180119
- 80** Autores não citados (1987) Prospective trial of operative versus non-operative treatment of vesicoureteric reflux in children: five years' observation. *BMJ* 295:237-241
- 81** Jodal U, Smellie JM, Lax H and Hoyer PF (2006) Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux: final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 21:785-792
- 82** Hewitt I and Montini G (2021) Vesicoureteral reflux is it important to find? *Pediatr Nephrol* 36:1011-1017