



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA MAFALDA DA COSTA NEVES REBELO

***INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO POR
ESCHERICHIA COLI E PROTEUS MIRABILIS EM
IDADE PEDIÁTRICA: JUSTIFICAM DIFERENTES
ATUAÇÕES?***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DR. GUSTAVO MACHADO GUIMARÃES JANUÁRIO SANTOS
PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES DE OLIVEIRA**

MARÇO/2014

Índice

Abreviaturas	3
Título e Informações	4
Resumo	5
Abstract	7
Introdução	9
Métodos	11
Resultados	16
Discussão	21
Agradecimentos	25
Referências bibliográficas	26

NOTA: Este trabalho segue a grafia do Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

Abreviaturas

CINT – Cintigrafia renal

CUM – Cistouretrografia Miccional

DMSA – Ácido Dimercaptossuccínico

EC – *Escherichia coli*

ECO – Ecografia reno-vesical

ITU – Infecção do Trato Urinário

JM – Jato médio

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

M – meses

PM – *Proteus mirabilis*

PNA – Pielonefrite Aguda

PV – Punção vesical aspirativa

SU-HP ou SU-HP-CHUC – Serviço de Urgência do Hospital Pediátrico do Centro
Hospitalar e Universitário de Coimbra

SV – Cateterismo vesical

RVU – Refluxo Vesicoureteral

Título: Infeções do trato urinário por *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* em idade pediátrica: justificam diferentes atuações?

Title: Urinary Tract Infections by *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* in Children: do they justify different approaches?

Autores: Mafalda Rebelo¹, Gustavo Januário^{2,4}, Guiomar Oliveira^{3,4}

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

²Unidade de Infeciologia, Hospital Pediátrico - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

³Centro do Desenvolvimento da Criança, Hospital Pediátrico – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁴Clinica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Ana Mafalda da Costa Neves Rebelo

Afiliação: Hospital Pediátrico de Coimbra

Endereço: Avenida Afonso Romão; 3000-602 Coimbra, Portugal

E-mail: mafaldacnrebelo@gmail.com

Resumo

Introdução: As infeções do trato urinário (ITU) são uma patologia frequente em idade pediátrica. Habitualmente são classificadas em ITU típicas as causadas por *Escherichia coli* (EC), e por atípicas quando causadas por micro-organismos menos frequentes, como o *Proteus mirabilis* (PM). Em idade pediátrica, é escassa a evidência que associe ITU a PM a uma taxa mais elevada de complicações e que justifique diferentes atuações relativamente a exames imagiológicos e seguimento preconizadas pelos vários protocolos de orientação internacionais.

Objetivo: Fazer uma análise retrospectiva de casos de primeiros episódios de ITU alta ou pielonefrite aguda (PNA), causadas por EC e por PM, em crianças anteriormente saudáveis, observadas no Serviço de Urgência do Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (SU-HP-CHUC), comparando a sintomatologia apresentada, as alterações analíticas, imagiológicas e a taxa de recidivas.

Metodologia: Estudo caso-controlo, efetuado num hospital pediátrico de nível III entre janeiro de 2008 e dezembro de 2011 (quatro anos). Os doentes foram identificados a partir da base de dados do Serviço de Microbiologia sendo selecionados os casos que cumpriam os seguintes critérios de inclusão: 1) Idade entre os 0 meses e os 17 anos e 365 dias; 2) Primeiro episódio de PNA; 3) Diagnóstico baseado em colheita de urina por método asséptico; 4) Ausência de antecedentes patológicos favorecedores de PNA. Foi selecionado um total de 73 casos: **grupo EC (controlo, N= 37)** em concordância de género e idade ao **grupo PM (caso, N=36)**. Do total, 35,6% dos casos eram totalmente coincidentes no que diz respeito ao género, idade e ano de diagnóstico. Os grupos PM e

EC foram subdivididos em PM < 24 meses (M), PM ≥ 24 M e EC < 24 M, EC ≥ 24 M para comparação da sintomatologia por faixa etária.

Para a análise estatística dos dados utilizou-se o programa IBM SPSS Statistics® versão.19.

Resultados: A média de idades dos doentes incluídos no estudo foi de 29,1 meses ± 1 dp (variando de 6 meses a 8 anos e 7 meses). Em crianças com idade inferior a 24 meses os sintomas mais frequentemente observados foram febre (80,0%) e disúria (33,3%) no grupo PM e febre (95,5%) e vômitos (27,3%), no grupo EC. Nas crianças com idade igual ou superior a 24 meses, para além da febre, a disúria foi o sintoma predominante em ambos os grupos (85,7% e 53,3% no grupo PM e EC respetivamente). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, entre os dois grupos no que concerne à sintomatologia inicial apresentada, aos resultados da sumária de urina tipo II, aos resultados dos exames imagiológicos, à existência de refluxo vésico-uretérico e à taxa de recidivas.

Conclusões: Nesta análise estatística comparativa não foi encontrada evidência de maior gravidade ou de maior taxa de sequelas no grupo de crianças que sofreram de PNA provocada por PM relativamente ao grupo em que a causa foi a EC. Esta observação contraria as diferentes atuações preconizadas por alguns protocolos de orientação, sobretudo relativamente a indicações para investigação imagiológica.

Palavras-chave: ITU, pielonefrite aguda, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, estudo comparativo.

Abstract

Background: Urinary tract infections (UTI) are a frequent disease in childhood. Usually they are classified as typical UTI when caused by *Escherichia coli* (EC), and as atypical when caused by less frequent pathogens, like *Proteus mirabilis* (PM). In children there is scarce evidence that associates UTI by PM with a higher rate of complications justifying the different approaches adopted by international clinical guidelines concerning imaging studies and follow up.

Objectives: To perform a retrospective study comparing first episodes of upper UTI/acute pyelonephritis (APN) caused by EC and PM in previously healthy children, treated in the emergency department of the Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (SU-HP-CHUC), in terms of presenting symptoms, urinalysis and imaging studies, and rate of recurrences.

Methods: Case-control study conducted in a level III pediatric hospital, from January 2008 to December 2011 (four years). Patients were identified from the microbiology database and were selected using the following criteria: 1) Age between 0 months to 17 years 365 days old; 2) First episode of APN; 3) Diagnosis of APN confirmed by culture of an aseptic urine specimen; 4) Without pathological antecedents related with a higher risk of UTI. A total of 73 cases were selected: **EC group (control N=37)** in accordance of gender and age to the **PM group (case N=36)**. In 35,6% there was a complete match between groups concerning gender, age, and year of the diagnosis. Both PM and EC groups were subdivided in PM < 24 months, PM ≥ 24 months and EC < 24 months, EC 24 months to better compare the symptoms. Statistical data analysis was performed using IBM SPSS Statistics® versão.19.

Results: The mean age of the patients included in this study was 29,1 months \pm 1sd (varying from 6 months to 8-year 7 months old). In children younger than 24 months the most frequent symptoms observed were fever (80,0%) and dysuria (33,3%) in the PM group, and fever (95,5%) and vomiting (27,3%), in the EC group. In children of 24 months or older, besides fever, dysuria was the predominant symptom in both PM and EC groups (85,7% and 53,3% respectively.). There were no statistically significant differences between the 2 groups, regarding presenting symptoms, urinalysis, imaging studies, presence of vesicoureteral reflux and rate of recurrences.

Conclusions: In this comparative statistical analysis no evidence was found of a higher rate of complications and renal scarring in the group of APN by PM when compared with the group of APN by EC. These results do not support the different approaches recommended by some clinical guidelines concerning imaging studies and follow up.

Key-words: UTI, acute pyelonephritis, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, comparative study.

Introdução

A infecção do trato urinário (ITU) é uma patologia frequente em idade pediátrica, estimando-se que cerca de 2% das crianças aos dois anos de idade terão tido pelo menos um episódio. [1,2]

A *Escherichia coli* (EC) é, em idade pediátrica, o micro-organismo responsável por cerca de 85% das ITU. A etiologia dos restantes casos tem uma variação local, sendo implicados vários micro-organismos como a *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Staphylococcus saprophyticus*, e *Enterococcus* e mais raramente a *Pseudomonas aeruginosa*. [3–5]

Através da vigilância epidemiológica contínua sabemos que 72% das ITU diagnosticadas no SU-HP são causadas por EC, seguindo-se em frequência o *Proteus mirabilis* (PM), responsável por 5,5% dos casos.[6]

Pela potencial gravidade e persistência de sequelas renais a longo prazo, têm sido publicadas, na literatura internacional e nacional, várias orientações sobre o tratamento e seguimento das ITU, com revisões e alterações frequentes ao longo do tempo. Se anteriormente se preconizava um estudo imagiológico extenso e a utilização sistemática de profilaxia antibiótica após a primeira PNA, atualmente os protocolos têm vindo a propor uma atuação mais restritiva a este respeito.[7,8]

As orientações atuais mantêm atuações distintas para PNA típicas, causadas por EC, e para as atípicas, onde se inserem, as infeções por micro-organismos não-EC.[2,9] As diferenças prendem-se sobretudo nas indicações para exames de imagem, nomeadamente ecografia reno-vesical (ECO), cintigrafia renal (CINT) e cistouretrografia miccional (CUM). De acordo com as normas NICE (National Institute

Infeções do trato urinário por *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* em idade pediátrica: justificam diferentes atuações?

for Health and Care Excellence): as ITU causadas por agentes que não sejam a EC deverão realizar sempre ECO, independentemente da idade, enquanto nas ITU típicas em crianças com mais de seis meses, não há indicação para a sua realização; a CINT não está indicada num primeiro episódio de PNA típica, mas deve ser realizada em ITU atípicas até aos três anos.[2]

Apesar desta prática, escasseiam estudos comparativos da gravidade, risco de sequelas e evolução entre PNA causada por EC e por micro-organismos atípicos, na faixa etária pediátrica.

Este estudo tem como objetivo fazer uma análise retrospectiva comparativa entre dois grupos com o primeiro episódio de PNA, em crianças anteriormente saudáveis, causadas por EC e por PM, observados no SU-HP.

Métodos

Através da base de dados informatizada do Serviço de Microbiologia do CHUC, foram identificadas para comparação todas as uroculturas positivas PM e EC, no período de 01 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2011 (quatro anos).

Seleção do grupo caso - PM:

Dos 344 doentes identificados com pelo menos uma urocultura positiva a PM, foram excluídos: 128 com o diagnóstico de ITU baixa, balanite ou uretrite; 63 por não se tratar de um primeiro episódio de ITU; 52 pela não confirmação do diagnóstico de ITU ou interrupção do seguimento hospitalar; 21 por apresentarem patologia renal já conhecida por diagnóstico pré-natal; 25 por apresentarem patologias consideradas favorecedoras de ITU (espinha bífida, patologia oncológica, imunodeficiência e síndromes genéticas polimalformativos)[2,9]; 11 por utilização de método não-asséptico para o diagnóstico (saco coletor); 6 por não pertencerem a doentes admitidos pelo SU-HP; e 1 por positividade da urocultura para PM e EC em simultâneo. Não foram incluídos casos de *Proteus não-mirabilis* por não surgirem em número significativo para estudo. Foram assim selecionados 36 doentes para integrar este grupo de estudo, que respondiam aos critérios de inclusão: idade pediátrica, crianças anteriormente saudáveis, admitidas no SU-HP, com primeiro episódio de PNA a PM e seguidas entre um a dois anos após PNA.

Seleção do grupo controlo - EC:

Grupo de doentes com primeira PNA a EC foi criado cumprindo os mesmos critérios de exclusão/inclusão do grupo caso. Foram selecionados para comparação como tendo simultaneamente o mesmo género, e idade. Foi aceite uma diferença

máxima de ± 1 mês para crianças com idade inferior a 24 meses, e nunca superior a 3 meses nos outros. Sempre que possível, foram utilizados para comparação casos diagnosticados no mesmo ano civil. Obteve-se uma percentagem de 35,6% de casos totalmente coincidentes entre o grupo PM e EC, no que diz respeito a género, idade (0 meses de diferença), e ano de diagnóstico. Nos casos em que não era possível o emparelhamento simultâneo de idade e género, foram selecionados aleatoriamente casos, tentando manter as proporções da distribuição de género e média de idades na amostra.

Foram estudados um total de 73 casos, divididos em dois grupos: grupo caso - PM (N= 36) e grupo controlo – EC (N=37) – com uma média de idades de 29,1 meses ± 1 dp, variando de 6 a 103 meses (8 anos e 7 meses). Para análises específicas, cada grupo foi dividido em dois subgrupos de idades inferior a 24 meses e superior ou igual a 24 meses (PM < 24M, PM \geq 24; EC< 24M, EC \geq 24).

Definições:

Considerou-se como PNA uma ITU: febril; ITU ou com dor lombar; ITU ou em crianças com idade inferior a 24. Considerou-se febre, os valores de temperatura axilar $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, medidos em ambulatório ou no SU-HP.[2,9–11]

Aceitámos apenas uroculturas positivas quando a colheita de urina foi realizada por jato médio (JM) após lavagem, cateterismo vesical (SV) e punção vesical aspirativa (PV), por garantirem condições de assepsia, com risco mínimo de contaminação - falsos positivos.[2,10,11] A colheita foi realizada no SU-HP por profissionais treinados. Após colheita, a urina foi de imediato processada no meio de cultura.

Infeções do trato urinário por *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* em idade pediátrica: justificam diferentes atuações?

As amostras de urina em crianças com idade inferior a 24 meses foram colhidas preferencialmente por SV ou PV. As outras tiveram amostras de urina colhidas por JM ou SV.[10,11]

Considerámos positivas, uroculturas com $\geq 10^5$ bactérias/ml em amostras de urina por JM, e $\geq 10^3$ bactérias/ml em amostras de urina por SV e PV.[2,10,11]

Definimos sumária de urina tipo II alterada como tendo ≥ 8 leucócitos/campo (≥ 40 leuc/ μ L) ou nitritos positivos ou presença de bactérias, e muito sugestiva de PNA se presentes pelo menos uma das seguintes combinações: leucócitos positivos e nitritos positivos; leucócitos positivos e bactérias positivas; bactérias positivas e/ou nitritos positivos. Foi avaliada também a presença de eritrócitos na urina, considerando hematúria se >5 eritrócitos/campo.[10,11]

Todas as crianças foram tratadas com antibioterapia adequada ao padrão de resistências do nosso hospital, reajustada quando necessário após resultado do antibiograma realizado sistematicamente, com uma duração de 10 dias.[11] Todos os dados estudados correspondem a um período de seguimento de 1 a 2 anos, pós o primeiro episódio de PNA.

Avaliação imagiológica:

De acordo com o protocolo, recentemente atualizado, do SU-HP, todas as crianças com diagnóstico de primeira PNA realizam ECO e CINT com ácido dimercaptosuccínico-tecnécio^{99m}. A CUM é apenas preconizada no caso de existirem alterações relevantes nos exames anteriores ou em casos de PNA de repetição.[11]

Foram avaliadas na ECO, a presença de ectasia piélica (bacinete com diâmetro ântero-posterior >10 mm, para qualquer idade)[11], dilatação calicial ou ureteral,

assimetria das dimensões renais, existência de hidronefrose, duplicação do sistema coletor, pélvis extrarrenal e a presença de cálculos.[8]

Relativamente ao CINT foram avaliadas a presença de zonas cicatriciais – áreas focais ou difusas de captação diminuída ou heterogénea de DMSA - e alterações da função diferencial entre os dois rins, tendo como limite de normalidade o valor 45% versus 55%. [8,11]

Os critérios utilizados para avaliação do grau de refluxo vésico-uretral (RVU) foram os estabelecidos pelo *International Reflux Study Commitee*, que categoriza RVU grau I um refluxo para um ureter não dilatado, RVU grau II um refluxo que atinge a pélvis e cálices sem dilatação, RVU grau III um refluxo com dilatação ligeira a moderada do ureter, pélvis e cálices, RVU grau IV um refluxo com dilatação evidente do sistema excretor e moderada tortuosidade do ureter e RVU grau V um refluxo com dilatação severa do sistema excretor e ureter com grave tortuosidade.[8]

Foram unicamente utilizados dados retrospectivos de uma base de dados informatizada, não tendo sido necessário ou requerido consentimento informado. A confidencialidade foi garantida ao longo do estudo, com omissão de nomes e datas de nascimento, bem como pelo armazenamento dos dados em computador protegido por palavra passe.

Análise estatística

Os dados foram analisados com recurso ao programa estatístico IBM SPSS Statistics v.19. Os dados categóricos foram expressos em percentagens e número absoluto, aplicando-se os testes Chi-Square e Fisher's Exact Test, e os dados contínuos

Infeções do trato urinário por *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* em idade pediátrica: justificam diferentes atuações?

foram descritos por médias, máximos, mínimos e desvios-padrão, utilizando-se os testes T-Student e Mann-Whitney de acordo com os critérios de normalidade estudados com o Teste de Kolmogorov-Smirnov. O nível de significância foi estabelecido para $p < 0.05$.

Resultados

Analisámos 73 casos: grupo caso (PM), 36 (49,3%) e grupo controlo (EC), 37 (50,7%). 41 casos (56,2%) pertenciam ao género feminino. As idades estavam compreendidas entre os 6 e os 103 meses (8 anos e 7 meses), com uma média de 31,19 \pm 20,9 no grupo PM e de 27,1 \pm 19,76 no grupo EC. Do total de casos, 37 (50,7%) apresentavam uma idade inferior a 24 meses e 36 (49,3%), uma idade \geq a 24 meses. Na Tabela 1 apresenta-se a comparação das características demográficas dos dois grupos, nomeadamente género, idade no diagnóstico, idade gestacional e biometria ao nascimento e tipo de parto. Verifica-se que não há diferenças estatisticamente significativas entre eles.

Avaliando a sintomatologia inicial apresentada, verificou-se que os sintomas mais frequentes nas crianças com idade inferior a 24 meses foram febre (80% no grupo PM e 95,5% no grupo EC), seguido de disúria (33,3%) no grupo PM e vômitos (27,3%) no grupo EC. Em crianças com idade igual ou superior a 24 meses, a febre ou dor lombar/flanco estiveram perto dos 100%. A comparação dos vários sintomas entre os dois grupos, com divisão para a idade - PM<24 M, PM \geq 24 M e EC<24 M, EC \geq 24 M está registada na Tabela 2. Apesar das diferenças de frequência dos sintomas entre os grupos, para crianças com idade <24 meses e \geq 24 meses, os valores p obtidos pelo teste Chi-Square foram sempre >0,05, não sendo atingido valor estatisticamente significativo em nenhuma variável.

**Infeções do trato urinário por *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* em idade pediátrica:
justificam diferentes atuações?**

Tabela 1. Comparação de características demográficas entre os grupos PM/EC

	PM Nº (%)	EC Nº (%)	P
Género			
Feminino	19 (52,8%)	22 (59,5%)	0,565***
Masculino	17 (47,2%)	15 (40,5%)	
Idade (meses)			
Média ± DP	31,11 ± 20,87	27,08 ± 19,76	0,258*
Mediana	27,50	22,00	
Separação por idades			
< 24 meses	15 (41,7%)	22 (59,5%)	0,128***
≥ 24 meses	21 (58,3%)	15 (40,5%)	
Peso de Nascimento ± DP	3382,34 ± 443,47	3201,21 ± 535,06	0,198**
Comprimento ± DP	49,05 ± 2,09	48,66 ± 2,29	0,469**
Tipo de Parto			
Eutócico	13 (37,1%)	16 (47,1%)	0,599***
Instrumentado	8 (22,9%)	5 (14,7%)	
Cesariana	14 (40%)	13 (38,2%)	
Semanas de Gestação			
Pré-termo	1 (2,9%)	3 (8,3%)	0,615***
Termo	33 (97,1%)	33 (91,7%)	

Comparação das características demográficas nos grupos PM e EC: Peso, comprimento e são dados relativos ao nascimento de cada criança. 5,5% (4) dos casos não tinham informação relativa ao tipo de parto. * Mann-WhitneyTest; **T-student Test; ***Chi-Square Test.

Relativamente aos resultados da sumária de urina tipo II, observou-se que 36,1% do grupo PM e 16,2% do grupo EC apresentaram sumárias de urina normais, não revelando diferença com significado estatístico ($p = 0,053$). Resultados desta análise muito sugestivos de ITU foram obtidos em 60% do grupo PM<24 M, em 81,8% do grupo EC<24 M, e nos doentes com idade igual ou superior a 24 meses, em 66,7% dos PM e 86,7% dos EC. As diferenças encontradas não foram também estatisticamente significativas ($p > 0,05$). A hematuria esteve presente em 15,3% de todos os casos,

Infeções do trato urinário por *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* em idade pediátrica: justificam diferentes atuações?

superior na EC (19,4%) relativamente ao PM (11,1%), e no grupo com idade ≥ 24 M (22,2%) relativamente aos < 24 M (8,3%), contudo, estas diferenças não tiveram significado estatístico ($p > 0,05$).

Tabela 2. Comparação da sintomatologia de apresentação entre os grupos de estudo

	PM		EC	
	< 2 anos	≥ 2 anos	< 2 anos	≥ 2 anos
Febre ($\geq 38^\circ\text{C}$)	12 (80%)	20 (95,2%)	21 (95,5%)	15 (100%)
Disúria	5 (33,3%)	18 (85,7%)*	2 (9,1%)	8 (53,3%)*
Polaquiúria	1 (6,7%)	7 (33,3%)	0	5 (33,3%)
Incontinência urinária recente	0	1 (4,8%)	0	0
Irritabilidade	4 (26,7%)	2 (9,5%)	1 (4,5%)	0
Anorexia/ Recusa Alimentar	3 (20%)	4 (19,0%)	3 (13,6%)	3 (20%)
Vómitos	2 (13,3%)	1 (4,8%)	6 (27,3%)	4 (26,7%)
Dor abdominal	0	5 (23,8%)	1 (4,5%)	8 (53,3%)
Dor lombar / flanco	0	3 (14,3%)	0	3 (20%)
Septicémia / Urosepsis	0	0	0	0

Comparação da sintomatologia de apresentação entre os grupos PNA a PM e PNA a EC, em crianças com idade < 24 meses e ≥ 24 meses. Todos os valores p foram obtidos pelo teste Chi-Square e sempre que não cumpriram os critérios de aplicabilidade do teste foi utilizado o Fisher's Exact Test. * $p=0,058$ valor próximo da significância estabelecida.

A análise comparativa dos resultados dos exames de imagem apresenta-se na Tabela 3. Dos casos analisados, apenas 1 não realizou ECO, 3 não realizaram CINT até ao momento da colheita de dados, e apenas 20 tiveram indicação para CUM (13 com PNA a PM e 7 com PNA a EC). Neste último exame, quando diagnosticados caso de RVU, este localizou-se apenas à esquerda. No global a alteração ecográfica mais frequente foi a ectasia calicial (8,3%). No grupo PNA a PM as alterações mais frequentes foram a ectasia piélica e a ectasia calicial (se considerada unilateral e

Infeções do trato urinário por *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* em idade pediátrica: justificam diferentes atuações?

bilateral em conjunto). No grupo PNA a EC a única alteração ecográfica observada foi ectasia calicial (1 caso).

Tabela 3. Comparação dos resultados dos exames imagiológicos entre os grupos de estudo

Exames Imagiológicos	PM Nº(%)	EC Nº(%)	P
Ecografia Renal e Vesical			
Normal	29 (80,6%)	35 (97,2%)	0,055*
Alterada	7 (19,4%)	1 (2,8%)	
Ectasia Piélica	5 (13,9%)	0 (0%)	0,054*
Ectasia Calicial	4 (11,1%) (U)	1 (2,8%)(U)	0,204
	1 (2,8%) (B)	0 (0%) (B)	.
Ureter Dilatado	1 (2,8%) (U)	0 (0%)	1,000
Assimetria Renal	2 (5,6%)	0 (0%)	0,493
Hidronefrose	0 (0%)	0 (0%)	.
Sistema Coletor Duplicado	1 (2,8%) (B)	0 (0%)	1,000
Pélvis Extrarrenal	0 (0%)	0 (0%)	.
Cálculos	0 (0%)	0 (0%)	.
Cintigrafia 99mTc-DMSA			
Normal	29 (80,6%)	26 (76,5%)	0,677
Alterada	7 (19,4%)	8 (23,5%)	
Cicatrizes	6 (16,7%)	5 (14,7%)	0,822
Função Diferencial diminuída	6 (16,7%)	5 (14,7%)	0,822
Cistouretrografia Miccional			
Normal	11 (84,6%)	5 (71,4%)	0,587
Alterada	2 (15,4%)	2 (28,6%)	
RVU grau I	0 (0%)	0 (0%)	
RVU grau II-II	1 (7,7%)	2 (28,6%)	0,699
RVU grau IV	1 (7,7%)	0%	
RVU grau V	0 (0%)	0 (0%)	

Tabela 1 - Comparação dos resultados dos exames imagiológicos (Ecografia Reno-vesical, Cintigrama 99mTc-DMSA e Cistouretrografia Miccional) entre os grupos com PNA a PM e PNA a EC – (U) unilateral; (B) bilateral. Todos os valores p foram obtidos pelo teste Chi-Square e sempre que não cumpriram os critérios de aplicabilidade do teste foi utilizado o Fisher's Exact Test. *valores próximos da significância estabelecida (<0,05).

Infeções do trato urinário por *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* em idade pediátrica: justificam diferentes atuações?

Foi analisada a relação entre a presença de nefropatia cicatricial no CINT e a alteração da função diferencial entre os rins tendo-se verificado que dos 59 casos livres de lesões cicatriciais renais, 56 tinham função diferencial normal. Contudo, três apresentavam função alterada apesar da ausência de lesões identificáveis. Dos 11 casos com sequelas cicatriciais, três apresentavam função diferencial normal entre os rins.

Adicionalmente foi realizada a comparação de dados entre os resultados ecográficos e cintigráficos, tendo-se confirmado que dos 14 casos com CINT alterado, 13 tinham ECO anterior normal.

Relativamente a recorrências de ITU nos dois anos de seguimento, observou-se ausência de recorrências em 72,2% (n=26) dos doentes do grupo PM e em 89,2% (n=33) do grupo EC. 13,9% (n=5) dos doentes com PNA a PM e 5,4% (n=2) dos com PNA a EC apresentaram uma recorrência e igual número apresentou duas ou mais. ($p=0,218$).

Numa análise global observou-se que 36,1% das PNA a PM e 21,6% das PNA a EC registaram pelo menos uma alteração nos exames imagiológicos realizados ($p=0,172$), motivando a sua referenciação para consulta especializada de Nefrologia Pediátrica.

Discussão

Vários estudos em diferentes populações e em diferentes idades confirmam a EC como o agente etiológico mais frequente de ITU, habitualmente não complicada.[5] A epidemiologia da ITU a EC e os mecanismos patogénicos envolvidos têm sido intensivamente estudados, contudo, pouco se conhece sobre os restantes agentes etiológicos, sobretudo no que concerne a fatores de risco para a sua aquisição na comunidade e evolução destas infeções atípicas.[12] Na idade pediátrica, são insuficientes os estudos.

Nos adultos, as ITU por micro-organismos como PM, estão associadas a maior taxa de complicações[13], e um estudo de Tabibian et al. (2008), verificou a associação deste micro-organismo à presença de corpos estranhos no trato urinário baixo, a litíase renal e a diabetes melitus.[12] Estudos de Kiffer et al. (2007) e Magliano et al. (2011) referem apenas a prevalência significativamente mais elevada (15,6 - 21,2%) de PM em indivíduos do sexo masculino com idade ≤ 14 anos relativamente a faixas etárias mais elevadas, assumindo-se como o segundo agente mais frequente de ITU na população pediátrica. Foi também descrita por Glennon et al. (1988) a presença de PM no prepúcio de 22,6% dos rapazes até aos 14 anos não circuncidados, o que pode justificar a importância deste agente neste grupo populacional.[14] Não estão disponíveis, no entanto, estudos dirigidos unicamente à idade pediátrica que comparem a evolução de ITU por micro-organismos atípicos, como é o caso do PM, e que evidenciem a maior gravidade destas infeções.

O nosso estudo aplica-se a crianças previamente saudáveis, tal como todas as orientações clínicas nacionais e internacionais sobre o diagnóstico, tratamento e

seguimento das ITU em idade pediátrica, pelo que foram excluídas crianças com fatores conhecidos favorecedores de infeção urinária. [2,9–11]

Relativamente à sintomatologia observada, os resultados foram os esperados, pois estão de acordo com os vários estudos internacionais [2]. A febre e a disúria foram os sintomas mais frequentes em crianças com idade inferior a 24 meses no grupo PNA a PM e febre e vômitos, no grupo com PNA a EC. No grupo mais velho, a febre ou dor lombar/flanco, são critério para diagnóstico de PNA, o que justifica a frequência encontrada, próxima dos 100%. Para além deste, a disúria foi o sintoma predominante observado em ambos os grupos, seguido de dor abdominal em mais de metade no grupo PNA a EC e polaquiúria em cerca de um terço em ambos os grupos. Apesar desta diferença, não foi atingido significado estatístico da sintomatologia inicial entre os grupos. A diferença da taxa de disúria, mais frequente nas crianças com idade \geq a 24 meses, atingiu significado próximo do estatisticamente aceite pelo que teria interesse observar a sua evolução numa amostra de estudo mais alargada. O mesmo é válido para a comparação de sumárias de urina entre os grupos.

Nos casos analisados, não observámos diferenças estatisticamente significativas entre os resultados dos exames de imagem realizados pelas crianças no período de *follow up* pós-infeção, que indiquem maior gravidade de um grupo relativamente ao outro, ou uma maior taxa de sequelas morfo-funcionais. Não foi registada maior incidência de RVU nem taxas mais elevadas de recidiva em nenhum dos grupos. Podemos concluir que não foi obtida evidência significativa que motive diferentes atuações em termos imagiológicos relativamente a pielonefrites provocadas por PM relativamente a EC em crianças previamente saudáveis.

Os resultados ecográficos foram os mais variáveis entre os grupos, contando no global com uma diferença próxima do significado estatístico, que nos leva a especular se o comportamento destes resultados seria replicado numa amostra mais representativa. Também verificámos que a única alteração ecográfica encontrada no grupo PNA a EC foi a dilatação calicial unilateral (1 caso), sendo que no grupo PNA a PM foram registadas alterações variadas, embora cada uma com pouca frequência. Estes achados podem ser vistos por duas perspetivas, por um lado poderão ser alterações decorrentes da infeção por PM, tido como atípico, por outro podem ser alterações morfológicas prévias, que funcionaram como fator de risco ou como favorecedoras para a infeção por este agente. Estudos adaptados à idade pediátrica que visem a associação de fatores de risco e características do hospedeiro com os diferentes agentes causadores de ITU serão de elevada utilidade para uma maior compreensão da sua patogenicidade.

Ao relacionarmos, pelos resultados cintigráficos, a presença de nefropatia cicatricial com a diminuição da função diferencial entre os dois rins confirmou-se o esperado, de que a presença de cicatrizes leva a diminuição da função renal (Fisher's Exact Test um valor $p < 0,001$). Embora isto seja verdade na maioria dos casos, verificámos que uma minoria apresentou função renal alterada na ausência de cicatrizes e também casos com lesões cicatriciais com uma função renal normal.

Foi realizado também o cruzamento dos resultados da ECO e da CINT, e verificámos que dos 14 casos com alterações cintigráficas, 13 tinham ECO anterior normal ($p < 0,001$), evidência que vem reforçar a indicação de fazer os dois exames em paralelo, independentemente da normalidade do primeiro, pois alterações funcionais podem ser independentes de alterações morfológicas, e o contrário também é válido.

O nosso estudo foi realizado sobre uma amostra de conveniência. A seleção de casos não randomizados de PNA a EC para comparação, pela exigência de idades e género concordantes, pode ter motivado enviesamento dos resultados, facto que foi discutido e tentado minorar durante o desenho do estudo. Apesar de analisarmos a totalidade dos casos com primeiras PNA a PM em crianças saudáveis, existentes num período de quatro anos, a amostra é reduzida para podermos extrapolar conclusões para a população geral. Estudos multicêntricos com maior abrangência populacional e estudos prospetivos bem desenhados são fundamentais para o melhor esclarecimento destas questões levantadas por este estudo, fornecendo dados chave para as próximas revisões de normativas internacionais. Será assim possível obter amostras mais representativas e uma maior homogeneidade nas avaliações clínicas e imagiológicas.

Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Fernanda Rodrigues pela orientação no decorrer deste estudo. Agradecemos ao Laboratório de Bioestatística e Informática Médica do IBILI pertencente à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, particularmente à Dra. Margarida Marques, Doutor João Pereira, e Dra. Marisa Loureiro, e também à Dra. Ana Filipa Borges, pelo apoio na análise estatística.

Referências bibliográficas

1. Hellström a, Hanson E, Hansson S, Hjälhmås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. Archives of disease in childhood. 1991 Feb;66(2):232–4.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment an long-term management. 2007.
3. White B. Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children. American family physician. 2011 Feb 15;83(4):409–15.
4. Spahiu L, Hasbahta V. Most frequent causes of urinary tract infections in children. Medicinski arhiv. 2010 Jan;64(2):88–90.
5. Ismaili K, Wissing KM, Lolin K, Le PQ, Christophe C, Lepage P, et al. Characteristics of first urinary tract infection with fever in children: a prospective clinical and imaging study. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2011 May;30(5):371–4.
6. Rodrigues F, Alves AF, Lemos L. Infeções urinárias diagnosticadas num serviço de urgência: dados microbiológicos e implicações na terapêutica e profilaxia. Ata Pediátrica Portuguesa. 2006;5–8.
7. Roberts K. Revised AAP Guideline on UTI in Febrile Infants and Young Children. American family physician. 2012;

8. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(3):195–202.
9. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011 Sep;128(3):595–610.
10. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Tratamento da Infecção do Trato Urinário em Idade Pediátrica. 2012. p. 1–15.
11. Serviço de Urgência do Hospital Pediátrico de Coimbra. Infecção Urinária. 2012. p. 1–10.
12. Tabibian JH, Gornbein J, Heidari A, Dien SL, Lau VH, Chahal P, et al. Uropathogens and host characteristics. *Journal of clinical microbiology*. 2008 Dec;46(12):3980–6.
13. Chen C, Chen Y, Lu P, Lin W. *Proteus mirabilis* urinary tract infection and bacteremia: Risk factors, clinical presentation, and outcomes. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. Elsevier Taiwan LLC; 2012 Jun;45(3):228–36.
14. Magliano E, Grazioli V, Deflorio L, Leuci AI, Mattina R, Romano P, et al. Gender and age-dependent etiology of community-acquired urinary tract infections. *The Scientific World Journal*. 2012 Jan;2012:1–6.