

# Infeção Urinária em Pediatria: Etiologia e Sensibilidade Antimicrobiana num Serviço de Urgência Pediátrica

## Urinary Tract Infection in Pediatrics: Etiology and Antimicrobial Sensitivity in a Pediatric Emergency Service

Natalia Oviedo Ramirez<sup>1\*</sup>, Inês Silva Costa<sup>2</sup>

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Natalia Ramirez [natalia.ramirez@cuf.pt]

ORCID ID:<https://orcid.org/0009-0009-1900-7003>

### RESUMO

**Introdução:** A infeção urinária (IU) é uma das infeções bacterianas mais comuns em pediatria, com amplo espectro de manifestações clínicas, podendo traduzir-se no evento sentinela para anomalias congénitas do trato urinário. Pela sua relevância em âmbito de urgência, representando 5% a 10% das febres sem foco, pretendeu-se caracterizar o processo de colheita e testagem das amostras de urina de doentes com suspeita de IU num Serviço de Urgência Pediátrica (SUP).

**Métodos:** Revisão retrospectiva das uroculturas colhidas no serviço entre março de 2020 e janeiro de 2024.

**Resultados:** Foram realizados 745 rastreios urinários, com uma idade mediana de 2,8 anos, 60,7% dos quais do sexo feminino. O processamento da amostra demorou em média  $1,3 \pm 0,6$  dias.

A taxa de positividade em métodos assépticos foi de 17,4%, variou entre 23% para jato médio e 50% para punção vesical. Ainda que a *Escherichia coli* tenha sido o isolamento mais frequente (70,7%), foi uma das que teve mais resistência à amoxicilina/ácido clavulânico (33%). Outros gérmes isolados foram: *Proteus* em 20,7%, *Staphylococcus saprophyticus* em 2,3%, *Klebsiella* e *Enterococos* em 1,5% respetivamente e outros germes em 2,3%. A resistência à cefuroxima foi observada em 1,5%.

**Conclusão:** Nesta casuística, a *E. coli* continua a ser o patógeno predominante na IU e o aumento da resistência às penicilinas na nossa população é preocupante. A cefuroxima é uma opção efetiva no tratamento empírico da IU.

**PALAVRAS-CHAVE:** Anti-Bacterianos; Criança; Infeções do Trato Urinário/terapêutica farmacológica; Resistência a Bacterianos; Resistência a Microbianos

1. Serviço de Atendimento Permanente Pediátrico, Hospital CUF Viseu, Viseu, Portugal. 2. Serviço de Pediatria, ULS Viseu Dão-Lafões, Viseu, Portugal

Recebido/Received: 2024-08-07. Aceite/Accepted: 2024-09-09. Publicado online/Published online: 2024-09-27

© Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

## ABSTRACT

**Introduction:** Urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial infections in pediatrics, with a wide spectrum of clinical manifestations, which can be the sentinel event for congenital anomalies of the urinary tract. Given its relevance in the emergency setting, representing up to 5%-10% of causes of fever of unknown origin, the aim was to characterize the process of urine sample collection and testing from patients suspected of UTI in a Pediatric Emergency Service (PES).

**Methods:** Retrospective review of urine cultures collected in the service between March 2020 and January 2024.

**Results:** A total of 745 urinary screenings were conducted, with a median age of 2.8 years, 60.7% of whom were female. Sample processing took an average of  $1.3 \pm 0.6$  days.

The positivity rate in aseptic methods was 17.4%, ranging from 23% for midstream voiding to 50% for bladder puncture. Although *Escherichia coli* was the most frequent isolate (70.7%), it also exhibited one of the highest resistance rates to amoxicillin-clavulanic acid (33%). Other isolated germs were: *Proteus* at 20.7%, *Staphylococcus saprophyticus* at 2.3%, *Klebsiella* and *Enterococcus* at 1.5% each, and other germs at 2.3%. Resistance to cefuroxime was observed in 1.5%.

**Conclusion:** In this study, *E. coli* remains the predominant pathogen in UTI, and the increasing resistance to penicillins in our population is concerning. Cefuroxime is an effective option in empirical treatment of UTI.

**KEYWORDS:** Anti-Bacterial Agents; Child; Drug Resistance, Bacterial; Drug Resistance, Microbial; Urinary Tract Infections/drug therapy

## INTRODUÇÃO

A IU é a infecção bacteriana mais comum em crianças com menos de 2 anos de idade. Estima-se que até o final da idade pediátrica, 7,8% (IC: 6,6 - 8,9) das crianças tenham sofrido uma IU confirmada com cultura bacteriológica. A incidência varia com a idade e o sexo. A incidência para meninos é maior durante os primeiros 6 meses de vida (5,3%) e diminui com a idade para cerca de 2% entre 1 e 6 anos. Nas meninas, a incidência é revertida, sendo menos comum durante os primeiros 6 meses (2%) e aumentando com a idade para cerca de 11% nas idades de 1 a 6 anos.<sup>1-3</sup>

Tem constituído foco de interesse clínico pela sua frequência, sendo a doença bacteriana mais frequente na idade pediátrica e representando entre 5% a 10% dos casos de febre sem foco nos primeiros dois anos de vida.<sup>4</sup> Por outro lado, a pielonefrite (PNA) pode constituir um marcador de anormalidade nefro-urológica, principalmente refluxo vesicoureteral (RVU), uropatia obstrutiva ou litíase. Atrasar o tratamento em crianças com ITU febril por mais de 48 a 72 horas aumenta o risco de cicatrizes renais,<sup>3-4</sup> que estão associadas a dano renal permanente com a possibilidade de hipertensão arterial e insuficiência renal crônica em adultos.<sup>5-7</sup>

Os sintomas também podem variar de acordo com a idade. As crianças até os 24 meses apresentam febre sem foco e outros sintomas como vômitos, irritabilidade, má progressão ponderal, icterícia prolongada,

hematúria, dor abdominal ou urina de cheiro fétido ou turva. As crianças maiores de 24 meses apresentam febre, dor lombar ou abdominal, disúria, polaquiúria, hematúria, incontinência urinária de início recente, urina de cheiro fétido ou turva.<sup>1,3,5</sup>

No diagnóstico de IU, o método de colheita de urina deve ser jato médio (JM) em crianças com controlo de esfíncteres e cateterismo vesical (CV) ou punção vesical (PV) em crianças sem controlo de esfíncteres.

A análise de urina com alterações sugestivas de IU, colhida por saco coletor (SC), deve ser sempre repetida por SV ou PV. Devem seguir para cultura todas as urinas colhidas de forma asséptica com alterações na esterase leucocitária e/ou nitritos e ainda urinas sem alterações nos testes rápidos, mas com suspeição clínica de IU e/ou fatores de risco, sobretudo até aos 24 meses. O sedimento urinário pode ser útil para reforçar o teste rápido de urina, sendo que a piúria é definida pela existência de mais de 5 leucócitos/campo de grande ampliação.<sup>1,3,5</sup>

Devido ao aumento dos números de resistência, a escolha de antibióticos deve-se basear nos padrões de resistência local, culturas de urina antigas (quando disponíveis) e parâmetros clínicos.<sup>3-5</sup>

O objetivo do estudo foi caracterizar o processo de colheita e testagem das amostras de urina de doentes com suspeita de IU no SUP, nomeadamente o método

de recolha de urina escolhido e o seu resultado. Pretendeu-se ainda aferir os padrões do teste de sensibilidade aos antimicrobianos apresentado pelos organismos isolados.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e analítico entre março de 2020 e janeiro de 2024.

O estudo foi conduzido no Serviço de Atendimento Permanente de uma Unidade Privada, localizada num distrito com 41 707 residentes com menos de 19 anos, e que presta assistência médica não programada a crianças e adolescentes com doença aguda, admitidos por iniciativa própria e sem necessidade de referência.

Foram elegíveis para inclusão todos os doentes a quem foi colhida urina para exame cultural bacteriológico durante a admissão por episódio de urgência, na sequência de suspeita clínica de IU.

Foram colhidas variáveis através da consulta dos registos eletrónicos do processo individual, nomeadamente as relacionadas com as características do doente (sexo, idade), colheita de urina (data de colheita, tipo de colheita e se foi repetida colheita asséptica após resultado de colheita por SC) e ainda o resultado (data de resultado, gérmem e o perfil de sensibilidade).

O protocolo institucional para exame bacteriológico de urina inclui a realização de GRAM e posterior leitura automática. Foram consideradas uroculturas positivas, quando se verificou um isolamento de gérmem único, com número de colónias dependente do método de colheita (JM com  $\geq 10^3$  se for *Escherichia coli* ou *Staphylococcus saprophyticus*,  $\geq 10^5$  para outras bactérias; CV com  $>10^2$  e PV com  $\geq 10$ ).

As variáveis categóricas foram expressas sob a forma de valor absoluto e percentagem atendendo a uma análise de frequências e as variáveis contínuas foram expressas através de medidas de tendência central e de dispersão, de acordo com o seu tipo de distribuição (normal ou não normal).

A análise foi realizada com o programa *Google Sheets*. O estudo foi aprovado pelo Departamento de Gestão da Unidade de Saúde e pela Comissão de Ética.

## RESULTADOS

Durante o período do estudo, foram realizados 745 rastreios urinários dos quais 39,3% eram crianças do sexo masculino e 60,7% do sexo feminino.

Em termos de distribuição por faixa etária, 1,8% dos casos registaram-se em recém-nascidos, 40,8% em crianças de 1 mês aos 2 anos, 47,1% dos 2 aos 10 anos e 10,2% em maiores de 10 anos.

O processamento da amostra no laboratório demorou em média 27 horas ( $1,3 \pm 0,6$  dias).

No que diz respeito ao método de colheita de urina, JM foi o método mais utilizado, tendo sido realizado em 385 crianças (51,6%), seguindo-se do SC (257 - 34,4%). O CV foi realizado em 97 casos (13%) e a PV em 6 crianças (0,8%).

Das 257 colheitas realizadas por SC, positivaram 26 e repetindo-se por método asséptico 24 amostras, destes 18 (75%) repetiram por CV e 6 por PV (25%). Destes, positivaram as amostras de 15 doentes (62,5%).

No total foram positivas 130 uroculturas (17,4%), 70% colhidas por JM, 25,3% por CV e 4,6% por PV. A distribuição por sexo e idade mostra-se na seguinte tabela (Tabela 1):

TABELA 1. Distribuição por sexo e idade

Idade	n	Feminino	Masculino
0 meses - 1 ano	26 (20%)	8 (38,5%)	16 (61,5%)
1 ano - 6 anos	80 (61,5%)	62 (75,5%)	18 (24,5%)
6 anos - 17 anos	24 (18,5%)	21 (87,5%)	3 (12,5%)

A *E. coli* foi isolada em 92 uroculturas (70,7%), *Proteus* spp. em 27 (20,7%), *Streptococcus saprophyticus* em 3 (2,3%), *Klebsiella* spp. em 2 (1,5%), *Enterococcus* spp. em 2 (1,5%), *Pseudomonas* spp. em 2 (1,5%), *Escherichia fergusonii* e *Morganella* numa cada (0,7%). Em 1%, as amostras foram consideradas contaminadas ou sem significado clínico.

O foco do nosso estudo foi analisar as resistências das diferentes bactérias à amoxicilina/ácido clavulânico (AC) e à cefuroxima (CF), por serem os dois antibióticos mais utilizados na terapêutica ambulatoria. *E. coli* apresentou uma taxa de resistência à AC de 33%, *Proteus* de 3,7% e *S. saprophyticus* de 33,3%.

Só uma urocultura positiva para *Enterococcus* foi resistente a CF e uma positiva à *Morganella* foi resistente a AC + CF, o que representa uma resistência global a CF de 1,5% (Tabela 2).

Neste estudo, a taxa de recorrência estabeleceu-se nos 6,15%.<sup>8</sup> Em 37,5%<sup>3</sup> dos casos observamos resistência antibiótica no segundo episódio de IU. Nenhum dos doentes tinha alteração nos exames imagiológicos.

**TABELA 2.** Perfil de sensibilidade

GERMEN	Sensível AC + CF	Resistente AC	Resistente CF	Resistente AC + CF
<i>E. Coli</i>	62 (67%)	30 (33%)	0	0
<i>Proteus</i>	26 (96,2%)	1 (3,7%)	0	0
<i>S. saprophyticus</i>	2 (66,6%)	1 (33,3)	0	0
<i>Klebsiella</i>	2 (100%)	0	0	0
<i>Pseudomonas</i>	2 (100%)	0	0	0
<i>Enterococcus</i>	1 (50%)	0	1 (50%)	0
<i>E. Fergusonii</i>	1 (100%)	0	0	0
<i>Morganella</i>	0	0	0	1 (100%)

## DISCUSSÃO

No nosso estudo, o predomínio de IU no sexo masculino no primeiro ano de vida está de acordo com a literatura.<sup>2-5</sup> A *E. Coli* também foi o agente mais frequentemente isolado (70,7%), valor que coincide ao descrito em outras séries nacionais e internacionais (>70%).<sup>1,7-10</sup> Casuísticas prévias de população pediátrica portuguesa mostraram taxas de resistência de *E. Coli* à AC entre 5,7% e 21,7%.<sup>1,9,10</sup> Especificamente no nosso distrito, no ano 2009 a *E.Coli* tinha uma resistência de 7,0%, e em 2015 de 18,8% (Fernandes P *et al*, 2009, Infecção do trato urinário em Pediatria – Agentes patogénicos e resistências antibióticas, Viseu, Centro Hospitalar Tondela Viseu, EPE - Serviço de Pediatria; Sousa P *et al*, 2015, *Urinary tract infection and antibiotic resistance – what has changed in six years?* Centro Hospitalar Tondela-Viseu, EPE – Serviço de Pediatria), valor que aumentou neste estudo para 33%. Este aumento da resistência acompanha a tendência global do crescimento de estirpes com resistência primária a amoxicilina/ácido clavulânico, por processos que combinam alterações, entre eles: produção de  $\beta$ -lactamases, alteração das proteínas ligantes de penicilina, bomba de efluxo ativo e por alteração da permeabilidade da membrana. A prática clínica que contribui para este aumento pode incluir a prescrição excessiva de AC em ITU não febril, o tratamento exaustivo de bacteriúria assintomática, nomeadamente com início de tratamento posterior ao conhecimento do resultado da urocultura em doentes com boa evolução clínica ou crianças com vulvovaginites de repetição, e o não ajuste de terapêutica empírica a antimicrobianos de menor espectro em crianças com ITU prévia conhecida. Pesa embora o facto de não termos dados comparativos sobre a prevalência na nossa amostra de crianças com antecedentes pessoais de relevo como as malformações renovesicais ou a disfunção vesical

nos quais a resistência aos antimicrobianos é mais frequente, podendo representar um viés na taxa global de resistência.<sup>6</sup> Por outro lado, as estirpes de *E. coli* isoladas mostraram baixa resistência à CF (1,5%), inclusive menor do que foi observado em 2009 e em 2015 (3,5% e 3,8%, respetivamente).

Embora exista uma grande diferença na prevalência da resistência em diferentes países, as IU por enterobactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro estendido (ESBL) têm aumentado exponencialmente.<sup>9,12,13,15</sup> Há publicações que referem que na população pediátrica, 1 em cada 7 IU é causada por ESBL.<sup>12</sup> Antecedentes de RVU, infecção ou internamento recente, exposição a esquemas curtos de antibióticos e uso de profilaxia antibiótica têm sido identificados como fatores de risco determinantes para IU causadas por ESBL.<sup>9</sup> Estudos recentes sugerem que a profilaxia antibiótica para IU raramente é indicada, pois na maioria das situações, o número necessário para tratar para prevenir uma IU é demasiado elevado para justificar o risco de efeitos adversos e o desenvolvimento de resistência antimicrobiana.<sup>13</sup> A importância destes fatores no desenvolvimento de resistências mostra uma limitação importante no nosso estudo, porque não foram consideradas como variáveis para a análise dos resultados.

A prevenção da resistência a antimicrobianos na nossa prática clínica deve passar pela prescrição individualizada, prevenindo a utilização de antibióticos de largo espectro em situações de ITU não febril, especialmente no subgrupo de adolescentes do sexo feminino, em que esquemas terapêuticos mais simples podem estar indicados. É ainda essencial apostar na prevenção dos doentes com comorbilidades como a obstipação, a higiene inadequada ou os hábitos de retenção, diminuindo a incidência global de ITU por fatores modificáveis. Por outro lado, é importante correlacionar a

clínica com os achados analíticos do sedimento urinário, tendo sempre em linha a possibilidade de outros diagnósticos diferenciais como a vulvovaginite/balanite ou a bacteriúria assintomática. Em doentes com suspeita não confirmada de ITU é importante haver mecanismos de *follow-up* para a suspensão dos antimicrobianos prescritos empiricamente, particularmente nas crianças com bom aspeto clínico diferir o início de antibioterapia até confirmação do diagnóstico.<sup>4,15-17</sup>

O diagnóstico preciso e o uso apropriado de antimicrobianos para o tratamento empírico da IU em crianças, são vitais em uma era de aumento da resistência aos antibióticos. Uma escolha adequada de antibiótico não só promove boas práticas clínicas, também se alinha com as práticas de gestão antimicrobiana para preservar as opções de tratamento a longo prazo. De entre os fármacos geralmente usados na nossa população, a CF mantém-se como uma boa opção terapêutica.

## DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO /CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

**NR:** Data extraction, draft, writing and approval of final manuscript

**IC:** Data extraction, draft and approval of final manuscript

**NR:** Extração de dados, concepção, escrita e aprovação do manuscrito final

**IC:** Extração de dados, concepção e aprovação do manuscrito final

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**CONFLITOS DE INTERESSE:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**FONTES DE FINANCIAMENTO:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

**PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## ETHICAL DISCLOSURES

**CONFLICTS OF INTEREST:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**FINANCING SUPPORT:** This work has not received any contribution, grant or scholarship

**CONFIDENTIALITY OF DATA:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**PROTECTION OF HUMAN AND ANIMAL SUBJECTS:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

**PROVENANCE AND PEER REVIEW:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## REFERÊNCIAS

1. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Tratamento da Infecção do Trato Urinário em Idade Pediátrica. Norma n.º 008/2012 de 16/12/2012. [acedido Jan 2024] Disponível em: [https://www.spp.pt/UserFiles/file/EVIDENCIAS%20EM%20PEDIATRIA/NORMA%20DGS\\_008.2012.pdf](https://www.spp.pt/UserFiles/file/EVIDENCIAS%20EM%20PEDIATRIA/NORMA%20DGS_008.2012.pdf)
2. NICE. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. NICE Guideline [NG224]. 2022. [acedido Jan 2024] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng224>
3. European Association of Urology Guidelines. Paediatric Urology. Urinary tract infections in children. [acedido Jan 2024] Disponível em: [https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/#3\\_8](https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/#3_8)
4. Leung AK, Wong AH, Leung AA, Hon KL. Urinary tract infection in children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13:2-18. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940.
5. EAU Guidelines. Ed. apresentada no Congresso Anual da EAU, Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3. [acedido Jan 2024] Disponível em: <https://uroweb.org/guidelines>
6. Vazouras K, Velali K, Tassiou I, Anastasiou-Katsiardani A, Athanasopoulou K, Barbouni A, et al. Antibiotic treatment and antimicrobial resistance in children with urinary tract infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;20:4-10. doi: 10.1016/j.jgar.2019.06.016.
7. Wald E. Urinary tract infections in infants and children: a comprehensive overview. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16:85-8. doi: 10.1097/00008480-200402000-00016.
8. Montini G, Tullis L, Hewitt I. Febrile Urinary Tract Infections in Children. *N Engl J Med*. 2011;365:239-50. doi:10.1056/NEJMra1007755.
9. Lemos L. Germes do ambulatório: susceptibilidade aos antibióticos e implicações na terapêutica (síntese dos dados nacionais e do serviço de Urgência do Hospital Pediátrico 1991-2002). *Saúde Infantil*. 2003;25:5-14.
10. Sarmiento A. Infecção Urinária em Idade Pediátrica - Estudo Retrospectivo. *Port J Pediatr*. 2004;35. doi: 10.25754/pjp.2004.4922.
11. Uyar Aksu N, Ekinci Z, Dündar D, Baydemir C. Childhood urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lac-

- tamase-producing bacteria: Risk factors and empiric therapy. *Pediatr Int.* 2017;59:176-80. doi: 10.1111/ped.13112..
12. Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2016;73:547-57. doi: 10.1016/j.jinf.2016.07.014.
  13. Robinson JL, Le Saux NA. Management of urinary tract infections in children in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016;14:809-16. doi: 10.1080/14787210.2016.1206816.
  14. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;352:i939. doi: 10.1136/bmj.i939.
  15. Mareş C, Petca RC, Popescu RI, Petca A, Muşescu R, Bulai CA, et al. Update on urinary tract infection antibiotic resistance-a retrospective study in females in conjunction with clinical data. *Life.* 2024;14:106. doi: 10.3390/life14010106.
  16. Lee DS, Lee SJ, Choe HS. Community-Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the Era of Antibiotic Resistance. *Biomed Res Int.* 2018;2018:7656752.
  17. Delbet JD, Lorrot M, Ulinski T. An update on new antibiotic prophylaxis and treatment for urinary tract infections in children. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:1619-25.