



Sensibilidade aos antimicrobianos dos agentes de pielonefrite aguda

Susana Pissarra¹, J Correia Fonseca², Helena Jardim¹

1 - Departamento de Pediatria, Hospital de São João, Porto

2 - Serviço de Microbiologia, Hospital de São João, Porto

Resumo

Introdução. O conhecimento do perfil de sensibilidade aos antibióticos das estirpes responsáveis pelas infecções do tracto urinário constitui uma preocupação crescente dos clínicos, com o objectivo de racionalizar a sua utilização empírica.

Objectivos. Caracterizar o perfil de resistência aos antimicrobianos dos agentes infecciosos envolvidos na pielonefrite aguda diagnosticada em crianças e testar a efectividade do protocolo de terapêutica antibiótica empírica em curso no Departamento.

Metodologia. Revisão retrospectiva dos antibiogramas dos agentes responsáveis por pielonefrite aguda diagnosticada em crianças internadas no Departamento de Pediatria de um Hospital Universitário de Nível III, durante o ano de 2002.

Resultados e Conclusões. Os resultados encontrados são sobreponíveis aos descritos 10 anos antes e sugerem que, atendendo aos agentes identificados e sua sensibilidade aos antimicrobianos testados, o esquema de antibioticoterapia empírica em curso, com a associação amoxicilina e ácido clavulânico como fármaco de primeira linha, se mantém efectivo e permite preservar o uso de antibióticos de mais amplo espectro de acção.

Palavras-chave: pielonefrite aguda; sensibilidade; antimicrobianos.

Acta Pediatr Port 2006;3(37):87-90

Antimicrobial susceptibility on a population of children with acute pyelonephritis

Abstract

Background. The knowledge of the antibiotic susceptibility profile of bacterial agents involved in urinary tract infection in children has been a major concern of clinicians, as it allows tailoring empirical antibiotic therapy to the specific characteristics of identified local strains.

Objectives. To characterize the antimicrobial susceptibility profile of bacterial agents responsible for urinary tract infec-

tion in children and evaluate current empirical antimicrobial therapy regimen.

Methods. Review of the antibiotic susceptibility patterns of agents identified as responsible for urinary tract infection in children admitted to the Paediatrics Department of a Level III University Hospital, during the year of 2002.

Results and Conclusions. Results suggest that, given the preponderance of *E. coli* as the most frequent agent of upper urinary tract infection in this population and its antibiotic susceptibility pattern, the empirical antibiotic therapy instituted in our Department seems adequate and allows the preservation of wider spectrum antibiotics.

Key words: acute pyelonephritis; antimicrobial susceptibility

Acta Pediatr Port 2006;3(37):87-90

Introdução

Ao longo dos últimos anos, tem-se assistido a uma preocupação crescente com a infecção do tracto urinário na idade pediátrica, em particular no que respeita ao seu contributo para a génese da lesão renal definitiva, isoladamente ou em associação com refluxo vesico-ureteral. Esta preocupação justifica uma maior sensibilidade e índice de suspeição dos clínicos e o aumento do número de diagnósticos de pielonefrite naquele grupo etário nas últimas décadas. As contingências de tempo inerentes à dependência de estudos culturais para identificação e estabelecimento de perfil de sensibilidade aos antimicrobianos dos agentes bacterianos etiologicamente envolvidos tem implicado a necessidade da criação de regimes de antibioticoterapia empírica ajustada às susceptibilidades microbianas específicas, assunto que assume tanta mais importância quanto se sabe que a instituição precoce de tratamento antibiótico adequado constitui o único meio documentadamente eficaz de prevenir o estabelecimento da lesão renal definitiva.

É consensual que o regime antibiótico empírico deve basear-se no conhecimento detalhado do perfil de sensibilidades específico dos agentes habitualmente isolados em cada instituição e, neste sentido, o conhecimento do perfil de suscepti-

Recebido: 22.07.2005

Aceite: 07.06.2006

Correspondência:

Susana Pissarra
Departamento de Pediatria
Hospital de São João
Alameda Prof Hernani Monteiro
4200 Porto
E-mail: susanapissarra@hotmail.com

bilidade aos antimicrobianos dos agentes bacterianos envolvidos na infecção do tracto urinário permite adequar a escolha empírica da terapêutica às características locais específicas das estirpes identificadas¹⁻⁶.

No Departamento de Pediatria de um Hospital Universitário de Nível III, o protocolo de tratamento empírico de crianças com diagnóstico de pielonefrite aguda depende da idade da criança. Em crianças com idade superior a três meses, como primeira escolha, é utilizada a associação amoxicilina e ácido clavulânico (A/AcC) ou cefalosporina de terceira geração, no caso de existirem antecedentes conhecidos de infecção recidivante do tracto urinário ou malformação nefro-urológica importante. No período neonatal, e frequentemente até aos três meses de idade, o regime antibiótico empírico inclui a utilização da associação de aminoglicosídeo com ampicilina ou cefalosporina de terceira geração. Quando a evolução clínica o justifica o regime antibiótico inicial é alterado de acordo com o perfil de susceptibilidades antibióticas do agente isolado.

Pretende-se determinar a efectividade do protocolo de antibioticoterapia empírica em curso e avaliar a evolução do perfil de sensibilidade aos antibióticos ao longo da última década.

Material e Métodos

Procedeu-se à avaliação retrospectiva dos registos clínicos de doentes hospitalizados no Departamento de Pediatria de um Hospital Universitário de Nível III, durante o período compreendido entre 1 de Janeiro e 31 de Dezembro de 2002, com o diagnóstico de pielonefrite aguda na admissão ou na alta. Foi obtida informação referente a dados demográficos (sexo, idade), clínicos (antecedentes de patologia nefro-urológica conhecida ou infecção do tracto urinário, terapêutica antibiótica profiláctica em curso, terapêutica instituída e sua eficácia) e microbiológicos (agente identificado e antibiograma).

O diagnóstico de pielonefrite aguda foi considerado perante

criança geralmente febril, sem foco reconhecido ao exame objectivo, na qual foi possível pôr em evidência marcadores analíticos de infecção (leucocitose com neutrofilia; elevação da PCR), bem como leucocitúria ou crescimento de mais de 10⁵ colónias no exame bacteriológico de urina.

Foi considerada falência da terapêutica antibiótica instituída em caso de persistência de febre ou cultura de urina positiva às 48 a 72 horas de antibioticoterapia.

Para avaliar a evolução do perfil de sensibilidade aos antibióticos ao longo da última década, compararam-se os resultados com achados anteriores provenientes de estudo semelhante da mesma instituição abrangendo o período compreendido entre 1994 e 1999, período em que o actual protocolo estava já em uso⁷.

Resultados

Foram obtidos e analisados dados referentes a 131 crianças (F/M: 75/56), com mediana de idade de 11,2 meses (17 dias - 12,9 anos), nas quais ocorreram 140 episódios de pielonefrite aguda. Trinta e dois doentes (23%) apresentavam idade inferior a 3 meses à data de diagnóstico da infecção. Em 23 dos 140 episódios não foi possível a identificação do agente envolvido. Nos restantes 117, obtiveram-se 131 uroculturas positivas, que permitiram a identificação de 146 estirpes bacterianas.

As bactérias Gram negativas foram os agentes mais frequentemente isolados, destacando-se a *Escherichia coli* como principal microorganismo envolvido (104; 71,2%). Outros agentes Gram negativos identificados foram *Klebsiella pneumoniae* (19), *Enterococcus faecalis* (10), *Proteus mirabilis* (4), *Enterobacter cloacae* (3), *Morganella morganii* (2), *Acinetobacter calcoaceticus* (1), *Proteus vulgaris* (1) e *Pseudomonas aeruginosa* (1). No Quadro I resumem-se os perfis de sensibilidade dos agentes mais frequentemente identificados.

Quadro I – Perfis de sensibilidade aos antimicrobianos dos agentes mais frequentes de pielonefrite.

Antibiótico		<i>E. coli</i> (n=103)	<i>K. pneumoniae</i> (n=19)	<i>P. mirabilis</i> (n=4)
Amoxicilina + ác. clavulânico	S	77 (74,7%)	10 (55,6%)	4
	I	17 (16,5%)	5 (27,8%)	0
	R	9 (8,7%)	3 (16,7%)	0
Cefalosporinas 1ª Geração	S	50 (48,5%)	11 (61,1%)	1
	I	38 (36,9%)	2 (11,1%)	2
	R	15 (14,6%)	5 (27,8%)	1
Cefalosporinas 2ª Geração	S	94 (91,3%)	13 (72,2%)	3
	I	3 (2,9%)	2 (11,1%)	0
	R	6 (5,8%)	3 (16,7%)	0
Cefalosporinas 3ª Geração	S	102 (99%)	19	4
	I	1	0	0
	R	0	0	0
Cotrimoxazol	S	80 (77,7%)	11 (61,1%)	2
	I	0	0	0
	R	23 (22,3%)	7 (31,9%)	2
Nitrofurantoína	S	103	18	0
	I	0	0	0
	R	0	0	4

Legenda: S - sensível; I - sensibilidade intermédia *in vitro*; R - resistente.

O *Enterococcus faecalis* foi identificado em 10 uroculturas, sendo coinfectante em 9. Registou-se uma elevada sensibilidade deste agente à penicilina G e à ampicilina (89% dos casos) e à gentamicina (87,5% dos casos), bem como à nitrofurantoína e à vancomicina (100% dos casos).

Na maioria das crianças com idade inferior a 3 meses (26/32; 81%), foi instituída antibioticoterapia empírica de acordo com o protocolo em vigor, com a associação de ampicilina e gentamicina (11) ou com cefalosporinas de terceira geração (15) associadas ou não a ampicilina. Não se registou nenhum caso de falência terapêutica.

Em 14 das 108 crianças com idade superior a 3 meses, não foi possível obter registos acerca do antibiótico utilizado. Das 94 restantes, 79 (84%) cumpriram o protocolo vigente (terapêutica empírica com a associação A/AcC em 65 casos e com cefalosporinas de terceira geração em 14 casos com antecedentes conhecidos de patologia malformativa nefro-urológica). As cefalosporinas de terceira geração foram o antibiótico de primeira escolha em 14 outros casos, nos quais se desconheciam antecedentes de doença renal. Um doente foi medicado com cefalosporina de primeira geração. Registaram-se três casos de falência terapêutica. Em dois doentes infectados

por *Proteus mirabilis* sensível *in vitro* à associação A/AcC registou-se falência terapêutica da antibioticoterapia empírica com esta associação, pelo que se instituiu uma cefalosporina de terceira geração. Um dos doentes medicados com a associação A/AcC revelou-se infectado por estirpe de *E. coli* resistente *in vitro* a esta associação (assim como às cefalosporinas de primeira e segunda gerações). Este doente veio a responder a cefalosporina de terceira geração.

Vinte e dois doentes encontravam-se à data do presente episódio infeccioso, sob profilaxia antibiótica (16 com trimetoprim, cinco com cotrimoxazol e três com cefalosporinas). Foi possível identificar o agente infectante em 16 destes doentes (12 *E. coli*, quatro *K. pneumoniae*, um *P. mirabilis* e um *S. warneri*) que em 12 casos se revelou resistente ao antibiótico profilático em curso.

No Quadro II apresenta-se a comparação entre as proporções de sensibilidade a diferentes antimicrobianos das estirpes de agentes mais frequentemente identificados nos períodos de 1994-1997 e 2002. Ressalta a diminuição significativa da sensibilidade da *E. coli* às cefalosporinas de primeira geração; não verificamos alteração do padrão de sensibilidade do agente mais prevalente, a *E. coli*.

Quadro II – Sensibilidade a antimicrobianos das estirpes bacterianas mais frequentemente identificadas nos períodos 1994-97 e 2002.

Antibiótico		<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. mirabilis</i>
Amoxicilina + ác. clavulânico	1994-97	71%	66,7%	50%
	2002	74,7%	55,6%	100%
Cefalosporinas 1ª Geração	1994-97	79,7%	50%	50%
	2002	48,5%	61,1%	25%
Cefalosporinas 3ª Geração	1994-97	100%	100%	100%
	2002	99%	100%	100%
Cotrimoxazol	1994-97	89,8%	33,3%	0
	2002	77,7%	61,1%	50%
Nitrofurantoína	1994-97	98,6%	100%	50%
	2002	100%	94,7%	0

Discussão

As infecções do tracto urinário na idade pediátrica permanecem um assunto controverso em relação ao qual, apesar do interesse crescente verificado ao longo das últimas décadas, não existem consensos, tanto no que respeita a critérios diagnósticos como a metodologia de investigação e a antibioticoterapia empírica. É conhecida a diversidade de atitudes nas várias escolas, baseadas mais na experiência e opinião do que na evidência.

No presente estudo verificou-se que a *E. coli* continua a ser o agente predominante de pielonefrite, o que está de acordo com resultados prévios nacionais⁸ e internacionais. Cerca de 75% das estirpes de *E. coli* mostraram-se sensíveis *in vitro* à associação A/AcC, sendo de registar menos de 50% de estirpes sensíveis às cefalosporinas de primeira geração. De realçar que, de todos os casos de resistência ou sensibilidade intermédia da *in vitro* da *E. coli* à associação A/AcC em que aquela associação foi utilizada (11), apenas em um ocorreu resistência *in vivo* com falência terapêutica. Não foi possível obter dados quanto à sensibilidade das *E. coli* às cefalospo-

rinas de segunda geração (que não fazem parte do antibiograma testado para a *E. coli* na nossa instituição) mas verificamos sensibilidade universal às cefalosporinas de terceira geração, o que sugere um uso criterioso e parcimonioso daqueles fármacos. De assinalar a considerável prevalência de estirpes de *E. coli* resistentes ao cotrimoxazol, possivelmente na dependência do seu uso frequente na quimioprofilaxia.

Das crianças sob profilaxia à data do episódio infeccioso (16,8% da amostra), foi possível constatar uma elevada prevalência (12/16) de infecção por agentes resistentes à antibioticoterapia profilática em curso que, contudo, apenas se modificou em dois casos.

Verificamos um significativo cumprimento do protocolo de antibioticoterapia empírica recomendado no departamento (83% dos casos). Só em três casos do total de 140 episódios infecciosos houve falência terapêutica, o que traduz uma considerável efectividade do protocolo em vigor.

Em 2002 foram publicados os resultados de estudo multicêntrico, envolvendo 18 instituições hospitalares do Norte do

País, que versou aspectos referentes à metodologia diagnóstica e de investigação das pielonefrites, bem como aos agentes bacterianos envolvidos e suas sensibilidades aos antimicrobianos que habitualmente fazem parte dos protocolos de antibioticoterapia empírica⁸. Este estudo multicêntrico constatou que, embora no primeiro mês de vida a atitude terapêutica perante o doente com quadro de pielonefrite aguda é relativamente consensual, já nos escalões etários superiores as práticas das diferentes instituições divergem entre as associações A/AcC, ampicilina e aminoglicosídeo, e as cefalosporinas de segunda e terceira geração. Este estudo mostrou também que a taxa de resistências dos agentes mais frequentemente envolvidos varia de instituição para instituição, com valores de resistência à associação A/AcC a variar entre 3 e 42%, às cefalosporinas de primeira geração entre 12 e 40% e às cefalosporinas de terceira geração entre 0 e 14%, provavelmente traduzindo o reflexo de diferentes atitudes terapêuticas empíricas⁹. De particular importância é a observação de aumento das resistências às cefalosporinas (de primeira e terceira geração) quando comparados os escalões etários inferior e superior a três meses, possivelmente refletindo o uso frequente destes antibióticos em ambulatório e o seu impacto no perfil de sensibilidade bacteriana aos antimicrobianos⁹. Esta constatação sublinha a importância de políticas antibióticas rigorosas e “poupadoras” dos agentes antimicrobianos de mais largo espectro para as situações cuja gravidade clínica o justifique sob pena de, pelo seu uso indiscriminado, induzir a ocorrência de resistências dos agentes bacterianos envolvidos.

Da análise comparativa dos períodos 1994-97 e 2002 ressalta a diminuição significativa da sensibilidade da *E. coli* às cefalosporinas de primeira geração, refletindo o possível uso alargado e algo indiscriminado destes fármacos no ambulatório. De salientar também que, apesar do uso prolongado da associação A/AcC como antibiótico de primeira escolha no tratamento da pielonefrite em criança acima dos três meses sem patologia nefro-urológica conhecida, não verificamos alteração, ao longo da última década, do padrão de sensibilidade do agente mais prevalente, a *E. coli*, que se

mantém, também, universalmente sensível às cefalosporinas de terceira geração.

Conclusão

O protocolo de antibioticoterapia empírica da infecção do tracto urinário em vigor no Departamento de Pediatria revela manter a efectividade e a capacidade de preservar fármacos de mais largo espectro de acção, tais como as cefalosporinas de terceira geração, para uso em situações clínicas cuja gravidade o justifique.

Referências

1. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135:41-50.
2. Ronald A. The aetiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002;113 (Suppl 1A):14S-9S.
3. Ghiro L, Cracco AT, Sartor M, Comacchio S, Zacchelo G, Dall'Amico R. Retrospective study of children with acute pyelonephritis. Evaluation of bacterial etiology, antimicrobial susceptibility, drug management and imaging studies. *Nephron* 2002;90:8-15.
4. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2002;168:1720-2.
5. Ronald A. The aetiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Dis Mon* 2003;49:71-82.
6. Farrell DJ, Morrissey I, De Rubeis D, Robbins M, Felmingham D. A UK multicentre study of the antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens causing urinary tract infection. *J Infect* 2003;46:94-100.
7. F Carvalho, A Oliveira, C Afonso, H Jardim. Análise dos agentes etiológicos de Pielonefrite aguda e sua sensibilidade aos antimicrobianos. *Acta Pediatr Port* 2000;31:359-62.
8. C Mota, P Matos, L Soares, P Teixeira, C Tavares, A Trindade. Infecções do tracto urinário – diagnóstico, terapêutica e investigação. *Nascer e Crescer* 2002;11:S192-3
9. C Mota, P Matos, L Soares, P Teixeira, C Tavares, A Trindade. XIV Reunião do Hospital de Crianças Maria Pia. Grupo de Estudos Hospitalares. 2002. Porto, Portugal.