

Análise dos Agentes Etiológicos da Pielonefrite Aguda e sua Sensibilidade aos Antimicrobianos

FERNANDA CARVALHO, ARMÉNIA OLIVEIRA, CALDAS AFONSO, HELENA JARDIM

Departamento de Pediatria
Unidade de Nefrologia
Hospital de São João

Resumo

Os autores procederam à análise retrospectiva dos processos clínicos de crianças internadas com o diagnóstico de pielonefrite aguda entre Janeiro de 1994 e Junho de 1997, com o objectivo de avaliar a eficácia do esquema terapêutico adoptado (Amoxicilina/Ácido clavulânico). Foram revistos 208 processos, sendo 72% do sexo feminino. A idade média foi de 3,3 anos (variando entre 17 e 13 anos). A *Escherichia coli* foi o agente microbiano isolado em 78% das uroculturas. A resistência à ampicilina foi de 54%. A sensibilidade dos agentes microbianos ao ceftriaxone (cefalosporina de 3.ª geração) foi de 100%. Cerca de 45% das crianças apresentavam antecedentes de infecção do tracto urinário e/ou uropatia subjacente. O estudo ecográfico renovesical na admissão revelou alterações imageológicas em 35% dos casos. Avaliado custo médio de vários esquemas terapêuticos utilizados no tratamento da pielonefrite aguda, a cefradina (cefalosporina de 1.ª geração) apresentou o menor custo para uma eficácia terapêutica sobreponível à Amoxicilina/Ácido Clavulânico.

Palavras-Chave: Pielonefrite aguda; Amoxicilina/Ácido clavulânico; sensibilidade.

Summary

Analysis of Acute Pielonephritis Etiological Agents and Their Sensibility to Antibiotics

The authors present the results of a retrospective analysis of 208 children with acute pielonephritis admitted to the Pediatric's Department of São João Hospital from January 1994 to June 1997. The aim of this study was to evaluate the therapeutic efficacy of

amoxicilin/clavulanate acid. Seventy two percent were female and the mean age was 3,3 years (17 days to 13 years). *Escherichia Coli* was isolated in 78% of urine cultures. Ampicilin resistance was observed in 54% but the sensibility to ceftriaxone (3th generation cephalosporin) was 100%. In 45% of the children a previous urinary tract infection or/and malformation was identified. At the admission renal ultrasound showed abnormalities in 35% cases. Considering the costs/benefits of the various treatments of acute pielonephritis cephadrine (1th generation cephalosporin) showed the lowest cost with a similar efficacy when compared to amoxicilin/clavulanate acid.

Key-Words: Acute pielonephritis; Amoxicilin/clavulanate acid; sensibility.

Introdução

A infecção do tracto urinário (ITU) é a doença nefro-urológica mais comum na infância, atingindo 1% dos rapazes e 3 a 5% das raparigas antes dos 11 anos de idade. Cinquenta a 80% destas crianças terão infecções múltiplas⁽¹⁻⁴⁾.

A patogénese da ITU é complexa, envolvendo a interacção de vários factores dependentes do hospedeiro e do agente microbiano. São factores predisponentes para a ITU as malformações anatómicas e as alterações funcionais do tracto urinário, bem como a elevada aderência uroepitelial de alguns patogéneos^(3,5-7).

O reconhecimento precoce e tratamento apropriado é essencial para a preservação da função renal e para prevenção de lesões renais permanentes^(2,8-13).

A escolha do antibiótico a utilizar perante uma ITU nem sempre é fácil, atendendo a que o isolamento do agente e os testes de sensibilidade aos antimicrobianos exigem tempo e o início do tratamento não deve ser protelado. Por outro lado o surgimento de novas resistências a antibióticos de uso comum tem vindo a dificultar cada vez mais esta tarefa^(1, 11).

Correspondência: Fernanda Carvalho
Rua António Enes, 176, 1.º Dto.
4200 Porto

Aceite para publicação em 03/10/2000.
Entregue para publicação em 02/03/1999.

O presente trabalho tem como objectivo determinar quais os agentes bacterianos mais frequentemente responsáveis pela pielonefrite aguda, determinar a sua sensibilidade aos antimicrobianos mais utilizados, bem como avaliar a eficácia e o custo do protocolo terapêutico utilizado (amoxicilina/ácido clavulânico).

Material e Métodos

Foi efectuado estudo retrospectivo de 208 processos clínicos de crianças internadas pelo serviço de urgência com o diagnóstico de pielonefrite aguda entre Janeiro de 1994 e Junho de 1997.

Foi considerada pielonefrite aguda, a presença de febre > 38°C durante pelo menos 24 horas e cultura de urina após colheita asséptica com crescimento de colónia única > 10⁵ Cfu/ml (Majd et al.)⁽⁵⁾.

Foi instituído o seguinte protocolo de tratamento: amoxicilina/ácido clavulânico 80 mg/kg/dia endovenoso até apirexia e posteriormente 40 mg/kg/dia per os até completar 10 dias de tratamento. No período neonatal, foi instituída terapêutica endovenosa com ampicilina associada a um aminoglicosídeo (gentamicina) ou ceftriaxone (cefalosporina de 3.^a geração) em monoterapia durante 10 dias. Foram realizados exames citobacteriológicos de urina aos 3.^o e 10.^o dias e ecografia renovesical na admissão.

Foram estudados os seguintes parâmetros: sexo, idade; agente microbiano e sensibilidade aos antibióticos; terapêutica e custo; antecedentes e alterações ecográficas observadas na admissão.

Não foi possível avaliar a sensibilidade/resistência dos agentes microbianos aos aminoglicosídeos, nomeadamente à gentamicina, por não constarem dos antibióticos testados para bactérias Gram (-) no laboratório de microbiologia do Hospital São João. Os preços dos antibióticos foram fornecidos pelos serviços farmacêuticos do mesmo hospital.

Resultados

Dos 208 processos revistos observou-se que, à excepção do período neonatal, em que 83% dos casos de pielonefrite aguda ocorreram no sexo masculino, existiu um predomínio franco do sexo feminino (75%). A idade média foi de 3,3 anos (variando entre 17 dias e 13 anos).

A *Escherichia coli* foi o agente microbiano mais frequente (73%), predominando em todos os grupos etários excepto no período neonatal. Neste grupo, a *Klebsiella pneumoniae* foi responsável pela maioria dos casos (67%). O *Proteus mirabilis* e o *Enterococcus spp* foram isolados em 5 e 7% respectivamente.

A pielonefrite aguda foi considerada simples, isto é, sem história anterior conhecida de ITU ou anomalia do tracto urogenital, em 55% dos casos. Dos casos restantes, 26% apresentavam antecedentes de ITU sem uropatia associada e 18% possuíam alterações anatómicas do tracto urogenital, sendo o refluxo vesico-ureteral conhecido em 65% destas crianças.

A ecografia renovesical efectuada na admissão revelou alterações em 39% dos casos. A dilatação do sistema excretor foi a alteração imageológica mais evidenciada (64%). É de salientar a presença de imagens sugestivas de cicatriz renal em 14% das crianças com pielonefrite aguda simples.

Foram estudadas as sensibilidades dos vários agentes microbianos isolados. Da análise das percentagens de resistência e sensibilidade globais (Quadro 1), constatamos um elevado número de casos resistentes à ampicilina (54%), não se verificando resistências ao ceftriaxone. As resistências globais à amoxicilina/ácido clavulânico e cefradina (cefalosporina de 1.^a geração) foram sobreponíveis, respectivamente, 13 e 19%.

QUADRO 1

Sensibilidade / resistência global aos antimicrobianos

	SENSIBILIDADE (%)	RESISTÊNCIA (%)
Ampicilina	45.7	54.3
Amox/AC	86.6	13.4
Cefradina	81.0	19.0
Ceftriaxone	100	0
TMP/SMZ	68.4	31.6
Nitrofurantoína	93.8	6.2

Amox/AC - amoxicilina/ácido clavulânico; TMP/SMZ - co-trimoxazol

Quando avaliadas as resistências globais de acordo com o grupo etário (Quadro 2) verificamos já existir no período neonatal uma elevada resistência à ampicilina (82%).

QUADRO 2

Sensibilidade (%) dos agentes microbianos por grupos etários

	Recém-nascidos	> 1 mês < 2 anos	> 2 anos < 6 anos	> 6 anos
Ampicilina	18.2	48.5	38.0	56.8
Amox/AC	66.7	66.7	70.4	82.2
Cefradina	63.6	81.8	65.5	88.6
Ceftriaxone	100	100	100	100
TMP/SMZ	72.7	67.7	59.3	70.2
Nitrofurantoína	88.9	90.3	96.5	95.5

Amox/AC - amoxicilina/ácido clavulânico; TMP/SMZ - co-trimoxazol

Considerando os tipos de pielonefrite aguda (Quadro 3), verificamos uma resistência à ampicilina sobreponível nos 3 grupos e superior a 50%. Relativamente à amoxicilina/ácido clavulânico, nomeadamente nos grupos da pielonefrite recorrente e associada a uropatia, obtivemos uma resistência global baixa, inferior a 20%.

QUADRO 3

Sensibilidade (%) dos agentes microbianos por tipos de pielonefrite

	Pielonefrite simples	Pielonefrite recorrente	Pielonefrite com uropatia
Ampicilina	42.3	47.6	47.6
Amox/AC	81.1	91.7	82.4
Cefradina	78.1	95.2	70.6
Ceftriaxone	100	100	100
TMP/SMZ	73.0	68.2	28.6
Nitrofurantoína	97.4	95.0	85.7

Amox/AC - amoxicilina/ácido clavulânico; TMP/SMZ - co-trimoxazol

Neste trabalho, a *E.coli* apresenta alta resistência à ampicilina (58%) e resistência intermédia à amoxicilina/ácido clavulânico (29%) e cefradina (21%). Não apresenta resistência ao ceftriaxone (Quadro 4).

QUADRO 4

Sensibilidade (%) dos agentes bacterianos na pielonefrite simples

	E.coli	Kpneumoniae	Proteus	Enterococo
Ampicilina	42.0	0.0	50.0	75.0
Amox/AC	71.0	66.7	50.0	*
Cefradina	79.7	50.0	50.0	*
Ceftriaxone	100	100	100	*
TMP/SMZ	89.8	33.3	0.0	*
Nitrofurantoína	98.6	100	50.0	100

* Antibióticos não testados

Amox/AC - amoxicilina/ácido clavulânico; TMP/SMZ - co-trimoxazol

Com o protocolo terapêutico utilizado foi necessário ajuste antibiótico de acordo com o teste de sensibilidade aos antimicrobianos em 9 casos (4%), correspondendo a infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (4 casos); *Citrobacter freundii* (1 caso) e *E.coli* (4 casos).

Considerando os custos dos esquemas terapêuticos mais utilizados em regime hospitalar, de acordo com as doses recomendadas para a criança⁽¹⁴⁾, constatamos que a cefradina (26\$/kg/dia), comparativamente com amoxicilina/ácido clavulânico (73\$/kg/dia) ou ampicilina/gentami-

cina (72\$/kg/dia), apresentou custos mais baixos para uma resistência microbiana sobreponível à amoxicilina/ácido clavulânico.

Discussão

Neste trabalho, e concordante com estudos sobre prevalência de ITU, confirma-se o predomínio do sexo feminino em todos os grupos etários à excepção do 1.º mês de vida^(1, 5, 6, 11, 15-18).

A *E.coli* foi o agente microbiano mais isolado após o período neonatal, o que está de acordo com a literatura revista^(1, 5, 7, 9-11, 15, 16, 19).

A apresentação clínica da pielonefrite aguda na criança é inespecífica, sobretudo no 1.º ano de vida, dificultando o seu diagnóstico precoce^(4, 8, 20). Segundo alguns autores, a prevalência de ITU na criança febril varia entre 4,1 e 7,5%⁽¹²⁾.

A ecografia renovesical bidimensional é o primeiro exame a ser efectuado, não só pela sua inocuidade, mas também para orientação etiológica na pielonefrite aguda. A sua sensibilidade é no entanto baixa, variando, segundo os autores, entre 11 e 25%⁽²¹⁾. No nosso estudo, a maioria das crianças (55%) não tinha qualquer diagnóstico de ITU anterior. No entanto, destas 28% já apresentavam alterações ecográficas renais na admissão, sendo ainda descritas imagens sugestivas de cicatriz renal em 45%. Dos recém-nascidos tratados, 42% apresentavam alterações ecográficas na admissão. Apenas um caso tinha diagnóstico pré-natal de malformação renal.

A resistência aos antibióticos tem vindo a tornar-se um problema crescente em pediatria. Dos fármacos tradicionalmente utilizados, alguns revelam-se menos eficazes pelo aumento das resistências aos agentes microbianos. No entanto, a amoxicilina/ácido clavulânico é por alguns considerada de primeira escolha no tratamento da ITU na criança^(11, 20, 22). O trabalho de Fischbach e col.⁽²³⁾ atribui à amoxicilina/ácido clavulânico uma eficácia clínica, bacteriológica e biológica idêntica à cefotaxime (cefalosporina de 3.ª geração) independentemente da duração do tratamento. No nosso estudo, de acordo com o protocolo seguido, a terapêutica com amoxicilina/ácido clavulânico foi eficaz em cerca de 96% dos casos. A maioria dos agentes microbianos isolados apresentavam-se pouco resistentes a este antibiótico (< 40%).

Em termos de profilaxia, embora o trimetoprim (TMP) pareça ser eficaz e inócuo na criança, a nitrofurantoína é recomendada por alguns autores como primeira escolha para o tratamento profilático nas ITU recorrentes ou anomalias do tracto urinário⁽²⁴⁾. No trabalho apresentado, a resistência global a este antibiótico foi de 5% no grupo da pielonefrite recorrente e de 14,3% no grupo associado

a uropatia, valores muito inferiores aos apresentados pelo TMP/SMZ (31,8 e 61,4% respectivamente). Mais recentemente, o cefaclor tem vindo a ser utilizado na profilaxia da ITU na criança, mesmo abaixo das 6 semanas, com uma eficácia e tolerabilidade sobreponíveis à nitrofurantoína⁽³⁾.

Comparativamente com outros estudos^(1,15), a nossa análise revelou percentagens de resistências mais baixas, nomeadamente em relação à amoxicilina/ácido clavulânico e cefradina. Verificamos e realçamos a elevada resistência à ampicilina no período neonatal e a sensibilidade total ao ceftriaxone em todos os grupos etários.

Pensamos assim poder afirmar que a ampicilina não deverá ser utilizada em monoterapia na terapêutica da pielonefrite aguda. A amoxicilina/ácido clavulânico e a cefradina, atendendo às percentagens de resistências encontradas, parecem ser os fármacos de primeira escolha no tratamento da ITU alta. No trabalho apresentado só em 4,3% dos casos houve necessidade de substituir a amoxicilina/ácido clavulânico por outro antibiótico. O ceftriaxone, antimicrobiano para o qual não se encontraram resistências, deve ser utilizado como fármaco de reserva para situações em que os anteriores se mostrem ineficazes. Quanto ao TMP/SMZ e à nitrofurantoína deverão ser usados como terapêutica profiláctica de ITU na criança, sendo a última mais indicada nos casos associados a uropatia.

Relativamente ao custo/benefício, a cefradina revela menor custo com benefício sobreponível ao da amoxicilina/ácido clavulânico.

Em conclusão, consideramos de maior relevância o diagnóstico correcto e tratamento atempado da pielonefrite aguda, no sentido de prevenir ou limitar a lesão parenquimatosa renal irreversível como demonstrado por Benador e al.⁽¹³⁾. O presente trabalho sugere ainda que a cefradina e amoxicilina/ácido clavulânico, pelas vantagens apontadas, podem ser considerados como antimicrobianos de primeira escolha na pielonefrite aguda com ou sem uropatia. O ceftriaxone deve permanecer como terapêutica de recurso para casos seleccionados.

Bibliografia

- Silva C, Reis G, Pinto E, Matos P. Análise da sensibilidade dos antimicrobianos numa 1.^a infecção urinária. *Nascer / Crescer* 1996, 5(1): 36-8.
- Sherbotic J, Cornfeld D. Management of urinary tract infections in children. *Med Clin North Am* 1991, 75(2): 327-38.
- Gaudelus J. Traitement préventif des infections urinaires de l'enfant. *Arch Pédiatr* 1998, 5 suppl 3: 307-11.
- Girardin E, Benador B. Rôle de la scintigraphie au DMSA dans la prise en charge des pyélonéphrites de l'enfant. *Arch Pédiatr* 1998, 5 suppl 3: 285-9.
- Majd M, Rushton H, Jantusch D, Wiedermann B. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated *Escherichia coli*, and infection. *J Pediatr* 1991, 119(4): 578-85.
- Merrick M, Wotghi A, Chalmers N, Graham Wilkinson A, Chalmers N, Graham Wilkinson A, Uttley W. Follow up a longo prazo para determinar o valor prognóstico da imageologia após infecção do aparelho urinário. Parte 1: refluxo. *Arch Dis Child* (ed. Portuguesa) 1995, 3(6): 252-4.
- Bingen E. Facteurs de virulence de *Escherichia coli* dans les infections urinaires de l'enfant. *Arch Pédiatr* 1998, 5 suppl 3: 279-81.
- Quinet B. Sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans les infections urinaires en pédiatrie. *Arch Pédiatr* 1998, 5 suppl 3: 266-9.
- Bégué P. Traitement antibiotique de la pyélonéphrite aigue de l'enfant. *Arch Pédiatr* 1998, 5 suppl 3: 296-301.
- Linné T, Fituri O, Escobar-Bileing R, Karlsson A, Wikstad I, Aperia A, e al. Functional parameters and ^{99m}technetium-dimercaptosuccinic acid scan in acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol* 1994, 8: 694-9.
- Schaad U, Eskola J, Kafetzis D, Fishbach M, Ashkenazi S, Syriopoulou V, e al. Cefipime vs ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. *Pediatr Infect Dis J* 1998, 17: 639-44.
- Hellerstein H. Urinary tract infection-old and new concepts. *Ped Clin North Am* 1995, 42(6): 1433-59.
- Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997, 349: 17-9.
- Formulary. In: Manual of Pediatric Therapeutics. 5th ed. Boston Little, Brown and Company 1993.
- Gérard M, Diakile B, Bedu A, Titti I, Mamani-Kurkdjian P, Lotmann H, e al. L'infection urinaire du nouveau-né. *Arch Pédiatr* 1998, 5 suppl 3: 254-9.
- Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Cicatriz renal após pielonefrite aguda. *Arch Dis Child* (ed. Portuguesa) 1994, 2(4): 166-71.
- Smellie J, Ridgen S, Prescod N. Infecção do tracto urinário: comparação de quatro métodos de investigação. *Arch Dis Child* (ed. Portuguesa) 1995, 3(5): 213-9.
- François P, Croize J, Bost C, Wollschlager K. Étude comparant le céfexime à l'association amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement par voie orale des infections urinaires de l'enfant. *Arch Dis Child* (ed. Portuguesa) 1995, 2(2): 136-42.
- Vu-Thien H. Sensibilité aux antibiotiques des bactéries isolées dans les infections urinaires en pédiatrie. *Arch Pédiatr* 1998, 5 suppl 3: 266-9.
- Salgado M, Brito M, Nunes C, Godinho P, Ferreira F. O despiste da infecção urinária na criança. *Saúde Infantil* 1995, 18: 67-9.
- Guillot M, Eckart P, Dacher J. Imagerie de première intention dans l'infection urinaire de l'enfant. *Arch Pédiatr* 1998, 5 suppl 3: 282-4.
- Ruberto U, D'Eufémia P, Martino F, Ciardini O. Amoxicillin and clavulanic acid in the treatment of urinary tract infection in children. *J Int Med Res* 1989, 17(2): 168-71.
- Fischbach M, Simeni U, Mangus L, Jehl F, Monteil H, Gerbert J, e al. Urinary tract infections with tissue penetration in children: cefotaxime compared with amoxicillin/clavulanate. *J Antimicrob Chemother* 1989, 24 suppl B: 177-83.
- Brendstrup L, Hjelt K, Petersen K, Petersen S, Andersen E, Daughjerg P, e al. Nitrofurantoin versus trimethoprim prophylaxis in recurrent urinary tract infection in children. A randomized, double-blind study. *Acta Pediatr Scand* 1990, 79(12): 1225-34.