



## ARTIGO DE REVISÃO

# Urinary tract infection in pediatrics: an overview<sup>☆</sup>



Ana Cristina Simões e Silva <sup>a,\*</sup>, Eduardo A. Oliveira <sup>a</sup> e Robert H. Mak <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina, Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Departamento de Pediatria, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>b</sup> University of California, Rady Children's Hospital San Diego, Division of Pediatric Nephrology, San Diego, Estados Unidos

Recebido em 5 de agosto de 2019; aceito em 16 de outubro de 2019

### KEYWORDS

Urinary tract infection;  
CAKUT;  
Risk factors;  
Renal ultrasonography;  
Antibiotic prophylaxis;  
Chronic kidney disease

### Abstract

**Objective:** This review aimed to provide a critical overview on the pathogenesis, clinical findings, diagnosis, imaging investigation, treatment, chemoprophylaxis, and complications of urinary tract infection in pediatric patients.

**Source of data:** Data were obtained independently by two authors, who carried out a comprehensive and non-systematic search in public databases.

**Summary of findings:** Urinary tract infection is the most common bacterial infection in children. Urinary tract infection in pediatric patients can be the early clinical manifestation of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) or be related to bladder dysfunctions. *E. coli* is responsible for 80–90% of community-acquired acute pyelonephritis episodes, especially in children. Bacterial virulence factors and the innate host immune systems may contribute to the occurrence and severity of urinary tract infection. The clinical presentation of urinary tract infections in children is highly heterogeneous, with symptoms that can be quite obscure. Urine culture is still the gold standard for diagnosing urinary tract infection and methods of urine collection in individual centers should be determined based on the accuracy of voided specimens. The debate on the ideal imaging protocol is still ongoing and there is tendency of less use of prophylaxis. Alternative measures and management of risk factors for recurrent urinary tract infection should be emphasized. However, in selected patients, prophylaxis can protect from recurrent urinary tract infection and long-term consequences. According to population-based studies, hypertension and chronic kidney disease are rarely associated with urinary tract infection.

**Conclusion:** Many aspects regarding urinary tract infection in children are still matters of debate, especially imaging investigation and indication of antibiotic prophylaxis. Further longitudinal studies are needed to establish tailored approach of urinary tract infection in childhood.

© 2019 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.10.006>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Simões e Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. J Pediatr (Rio J). 2020;96(S1):65–79.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [acssilva@hotmail.com](mailto:acssilva@hotmail.com) (A.C. Simões e Silva).

**PALAVRAS-CHAVE**

Infecção do trato urinário;  
 CAKUT;  
 Fatores de risco;  
 Ultrassonografia renal;  
 Profilaxia antibiótica;  
 Doença renal crônica

**Infecção do trato urinário em pediatria: uma visão geral****Resumo**

**Objetivo:** Esta revisão teve como objetivo fornecer uma visão crítica da patogênese, achados clínicos, diagnóstico, investigação por imagem, tratamento, quimioprofilaxia e complicações da infecção do trato urinário em pacientes pediátricos.

**Fonte de dados:** Os dados foram obtidos de forma independente por dois autores que fizeram uma pesquisa abrangente e não sistemática em bancos de dados públicos.

**Síntese dos achados:** A infecção do trato urinário é a infecção bacteriana mais comum em crianças. Em pacientes pediátricos, pode ser a manifestação clínica precoce de anomalias congênitas do rim e trato urinário (CAKUT) ou estar relacionada a disfunções da bexiga. A *E. coli* é responsável por 80-90% dos episódios agudos de pielonefrite adquirida na comunidade, principalmente em crianças. Os fatores de virulência bacteriana e o sistema imunológico inato do hospedeiro podem contribuir para a ocorrência e gravidade da infecção do trato urinário. A apresentação clínica de infecções do trato urinário em crianças é altamente heterogênea, com sintomas que podem ser bastante obscuros. A cultura de urina ainda é o padrão-ouro para o diagnóstico de infecção do trato urinário e os métodos de coleta de urina em centros individuais devem ser determinados com base na precisão das amostras coletadas. O debate sobre o protocolo de imagem ideal ainda está em andamento e há uma tendência a um menor uso da profilaxia. Medidas opcionais e o manejo dos fatores de risco para infecção do trato urinário recorrente devem ser enfatizados. Entretanto, em pacientes selecionados, a profilaxia pode proteger contra infecção do trato urinário recorrente e consequências em longo prazo. Segundo estudos populacionais, hipertensão e doença renal crônica raramente são associadas à infecção do trato urinário.

**Conclusão:** Muitos aspectos relacionados à infecção do trato urinário em crianças ainda são motivo de debate, principalmente a investigação por imagem e a indicação de profilaxia com antibióticos. Estudos longitudinais adicionais são necessários para estabelecer uma abordagem personalizada da infecção do trato urinário na população pediátrica.

© 2019 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

As infecções do trato urinário (ITU) estão entre as infecções bacterianas mais comuns em crianças. Até 8% das crianças experimentam pelo menos uma ITU entre um mês e 11 anos<sup>1,2</sup> e até 30% dos bebês e crianças experimentam infecções recorrentes durante os primeiros 6 a 12 meses após a ITU inicial.<sup>3,4</sup> Nos Estados Unidos, há cerca de 1,5 milhão de consultas ambulatoriais pediátricas anualmente para ITUs.<sup>5</sup> Os custos gerais de saúde nos EUA para o manejo e tratamento de ITU em 2013 foram de US\$ 630 milhões.<sup>6</sup> As ITUs causam morbidade em curto prazo, como febre, disúria e dor no flanco, e também podem resultar em lesão renal em longo prazo, como cicatrizes renais permanentes.<sup>7</sup>

Uma questão fundamental no tópico do manejo da ITU em crianças é que um único episódio pode ser o evento sentinela de uma anormalidade renal subjacente e em 30% das crianças com anomalias congênitas do rim e trato urinário (CAKUT) a ITU pode ser o primeiro sinal.<sup>8,9</sup> Portanto, desde a década de 1960, o tratamento da ITU em crianças baseia-se na concepção de que episódios recorrentes, particularmente com refluxo vesico-ureteral (RVU), aumentam o risco de doença renal crônica (DRC), hipertensão e, finalmente, doença renal em estágio terminal (DRT).<sup>10</sup> Consequentemente, as diretrizes sobre o manejo de ITUs em

crianças são elaboradas com base nas premissas de que um diagnóstico e tratamento imediatos e uma investigação por imagem abrangente podem impedir uma cadeia lamentável de eventos deletérios e lesão renal em longo prazo.

Nas últimas duas décadas, esse cenário de manejo de crianças com ITU febril mudou. O modelo antigo propunha que todas as crianças com ITU fossem investigadas com ultrassom (US), uretrocistografia miccional (UCM) e algumas imagens nucleares, como o ácido dimercaptosuccínico (DMSA). O objetivo dessas investigações foi identificar todas as crianças com CAKUT, principalmente com RVU e cicatrizes renais. Além disso, crianças com ITU febril foram hospitalizadas para tratamento intravenoso com antibióticos e crianças com RVU, de qualquer grau, foram tratadas com antibióticos profiláticos.<sup>11</sup> Vários ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte prospectivos questionaram esses velhos paradigmas. Os resultados desse novo conjunto de conhecimentos levaram a uma revisão das diretrizes existentes, uma vez que elas não mostravam qualquer evidência de mudança na evolução clínica impulsionada pela profilaxia com antibióticos ou por ferramentas de diagnóstico por imagem. Além disso, a ultrassonografia pré-natal aprimorada revelou que os grandes danos renais em crianças estão frequentemente relacionados à presença de hipodisplasia congênita, associada a anormalidades urológicas.<sup>12-15</sup> Consequentemente, diretrizes recentes sobre o tratamento de

ITUs em crianças mostraram uma mudança da investigação agressiva por imagem e do uso indiscriminado de antibióticos profiláticos para uma abordagem mais restritiva e direcionada.<sup>16,17</sup>

Apesar desses avanços, o gerenciamento de ITUs na população pediátrica permanece desafiador e controverso. O diagnóstico, tratamento e seguimento de crianças com ITU são questões importantes para o pediatra generalista, envolvem múltiplas decisões.<sup>18</sup> É um consenso que um diagnóstico correto, um tratamento apropriado e uma subsequente investigação por imagem selecionada em crianças com ITU ainda sejam fundamentais devido à associação entre ITU, anormalidades urológicas subjacentes e suas consequências. Portanto, um diagnóstico rápido e o início imediato do tratamento permanecem importantes na prevenção de danos renais em longo prazo. No entanto, deve-se ressaltar que estabelecer uma abordagem adequada e identificar crianças com risco de lesão do parênquima renal não é uma tarefa simples.

Neste artigo de revisão, discutimos recomendações recentes para o diagnóstico, tratamento, profilaxia e geração de imagens de ITU em crianças com base em evidências e, quando as evidências estiverem ausentes, com base no consenso de especialistas.

## Fonte de dados

Os dados foram obtidos de forma independente por dois autores que fizeram uma pesquisa abrangente e não sistemática nas bases de dados PubMed, Embase, Lilacs, Cochrane, Scopus e Scielo. As estratégias de pesquisa incluíram termos MeSH para “urinary tract infection”, “CAKUT”, “renal scarring”, “vesicoureteral reflux”, “renal ultrasonography”, “renal scintigraphy”, “antibiotic prophylaxis” e “chronic kidney disease”. Não estabelecemos restrição de data ou idioma. Enfatizamos em nossa pesquisa declarações recentes de consenso, diretrizes, metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte prospectivos. As publicações foram selecionadas criticamente pelos autores.

## Resumo dos achados

### Patogênese da ITU

#### O papel das bactérias

O trato urinário é normalmente estéril, exceto pela parte distal da uretra. Fisiologicamente, a área periuretral tem bactérias intestinais. Em meninas saudáveis, a bactéria predominante é a *Escherichia coli* (*E. coli*), enquanto nos meninos, após os primeiros 6 meses de vida, predomina a *Proteus mirabilis*. Por outro lado, as bactérias intestinais geralmente não formam a flora periuretral de crianças mais velhas. Cabe ressaltar, no entanto, que a colonização por bactérias gram-negativas em geral antecede a ocorrência da ITU.<sup>19</sup> Em algumas ocasiões, a prescrição de antibióticos de amplo espectro para outras infecções pode produzir alterações na flora normal.<sup>20</sup>

A bactéria *E. coli* é responsável por 80 a 90% dos episódios agudos de pielonefrite adquirida na comunidade, principalmente em crianças. Bactérias uropatogênicas menos comuns

incluem *Proteus mirabilis*, *Klebsiella sp.* e *Staphylococcus saprophyticus*.<sup>21,22</sup> Os agentes infecciosos da ITU adquiridos durante a internação dependem do ambiente hospitalar e de fatores subjacentes do hospedeiro.<sup>21,22</sup> Fatores de virulência bacteriana e sistema imunológico inato do hospedeiro podem contribuir para a ocorrência e gravidade da ITU.<sup>23-27</sup>

A ITU pode ocorrer por duas vias: hematogênica e ascendente. A via hematogênica é típica em recém-nascidos, enquanto a via ascendente se desenvolve caracteristicamente após o período neonatal. Nos recém-nascidos, a ITU pode se manifestar como sepse, principalmente com características clínicas inespecíficas, inclusive anorexia, vômito, sucção insuficiente, irritabilidade, letargia, convulsões, palidez, hipotermia e, às vezes, icterícia.<sup>28</sup> Como na maioria das infecções, nessa faixa etária existe alta probabilidade de bacteremia e alta taxa de mortalidade (cerca de 10%) devido à disseminação da infecção para outros locais, que leva à meningite, por exemplo.<sup>28,29</sup> A via ascendente compreende a migração, fixação e proliferação de bactérias uropatogênicas no trato urinário. As bactérias uropatogênicas podem residir por longos períodos no trato gastrointestinal antes de se espalhar para a área periuretral. Após a propagação através do períneo para a área periuretral, as bactérias ascendem ao trato urinário contra o fluxo urinário e estabelecem a infecção por meio de diversos mecanismos. Os principais mecanismos incluem fímbrias que promovem adesão às células uroteliais, motilidade mediada por flagelos, resistência a defesas antibacterianas e outras estratégias de adaptação.<sup>23,26,27</sup>

Nesse sentido, o subtipo de cepa da *E. coli* que causa pielonefrite aguda em crianças saudáveis tem genes que conferem virulência, formam as denominadas “ilhas de patogenicidade”.<sup>30-32</sup> A ativação sequencial desses genes aumenta o ataque ao tecido hospedeiro e a sobrevivência bacteriana. A presença de fímbrias promove adesão bacteriana à mucosa, a qual facilita o ataque aos tecidos,<sup>30</sup> aumenta a exposição a outros fatores de virulência, como hemolisina e lipopolissacarídeos (LPS). Essas toxinas secretadas pela *E. coli* podem afetar as funções celulares ou induzir a morte celular. As cepas de *E. coli* uropatogênicas podem ser identificadas pela presença de expressão de antígeno de superfície (sorotipos OKH) ou de expressão de superfície de fímbria P.<sup>30,33,34</sup> Diferentes tipos de fímbrias reconhecem diferentes epítomos do receptor de oligossacarídeos. As fímbrias do tipo 1 ligam-se a epítomos manosilados presentes na glicoproteína de Tamm-Horsfall, na imunoglobulina secretora A (IgA), nos uroplakins das células da bexiga ou nas moléculas de integrina.<sup>35-37</sup> A fímbria S se liga a receptores de glicoproteínas e glicolípídios sialilados, enquanto a fímbria P reconhece epítomos Gal $\alpha$ 1-4Gal $\beta$  nos glicolípídios, que são antígenos no sistema do grupo sanguíneo P.<sup>38</sup>

Outros fatores de virulência são LPS, polissacarídeo capsular e hemolisina. O LPS é uma endotoxina de bactérias gram-negativas que contém o lipídio A ancorado na membrana externa, como componente responsável pelos efeitos tóxicos, inclusive febre e resposta de fase aguda. Outros componentes do LPS são o núcleo de oligossacarídeo e o oligossacarídeo de repetição que determina o antígeno O. O LPS ativa a sinalização do receptor do tipo Toll 4 (TLR4), após ligação ao CD14 solúvel ou associado à superfície celular.<sup>39,40</sup> Polissacarídeos capsulares são formados a partir de

polímeros de oligossacarídeos que cercam as bactérias. As cápsulas conferem resistência às bactérias contra as defesas do hospedeiro, neutralizam os efeitos líticos do complemento e da fagocitose.<sup>41</sup> As hemolisinas são proteínas citotóxicas formadoras de poros que permeiam a membrana celular. A produção de hemolisina foi observada pela primeira vez na década de 1940 na *E. coli*, causava pielonefrite aguda.

Além dos mecanismos de virulência, as bactérias uropatogênicas também podem competir com as células hospedeiras por nutrientes, como, por exemplo, ferro. Todas as cepas uropatogênicas expressam algumas moléculas responsáveis pela captação de ferro. Por exemplo, a enterobactina é expressa por quase todas as cepas de *E. coli*, mas a maioria das cepas de *E. coli* que causam pielonefrite aguda produz aerobactina, que é uma proteína de ligação ao ferro de alta afinidade, bem como outras proteínas sequestradoras de ferro, inclusive a yersiniabactina, ChuA e Iro.<sup>42-44</sup>

### O papel da resposta imune do hospedeiro

A resistência do hospedeiro à ITU depende em grande parte das defesas imunológicas inatas, principalmente durante a fase aguda da doença. A resposta à *E. coli* uropatogênica é ativada pela adesão mediada por fímbria P aos receptores glicolipídicos, leva à ativação de TLRs, dos quais o TLR4 foi considerado o principal.<sup>45,46</sup> A ativação da sinalização do TLR4 resulta na liberação de fatores de transcrição como IRF3, que acionam o recrutamento de neutrófilos e a produção de citocinas para matar bactérias. Esses mecanismos determinam os sintomas e sinais de ITU. As células uroteliais produzem interleucina-8 (IL-8), que atrai neutrófilos para o trato urinário, leva à piúria.<sup>24,25,47</sup> A própria infecção melhora a expressão dos receptores de IL-8, estimula ainda mais a atração e ativação de neutrófilos. A interleucina-6 (IL-6) também é secretada pelas células uroteliais. A IL-6 ativa a produção da proteína C reativa (PCR) e estimula a produção de IgA da mucosa.<sup>25</sup>

Outra fonte de defesa imunológica inata são os peptídeos antimicrobianos (AMPs, do inglês *antimicrobial peptides*), antibióticos naturais produzidos por quase todos os organismos.<sup>48,49</sup> Os AMPs são pequenas proteínas catiônicas expressas por células fagocíticas e epiteliais de forma constitutiva ou através de indução por agentes invasores.<sup>48</sup>

Suporte adicional do papel da imunidade inata na ITU é o fato de que a variação genética que afeta a imunidade inata influencia a suscetibilidade do hospedeiro. Por exemplo, mutações no promotor do gene TLR4 levam à baixa expressão do TLR4, detectada em crianças com bacteriúria assintomática quando comparadas a controles pareados por idade ou crianças com pielonefrite aguda. Além disso, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, do inglês *single nucleotide polymorphisms*) no promotor gênico do fator de transcrição IRF3 foram identificados em cerca de 80% dos pacientes com episódios recorrentes de pielonefrite aguda. A expressão reduzida de CXCR1, o receptor de IL-8, devido aos SNPs no gene CXCR1, também foi encontrada em crianças com episódios frequentes de pielonefrite aguda.<sup>50-52</sup> Indivíduos do grupo sanguíneo P não têm receptores funcionais para fímbria P, enquanto crianças com grupo sanguíneo P1 apresentam um risco aumentado

de pielonefrite aguda. Muito poucos AMPs foram descritos no rim humano e no trato urinário, inclusive defensinas, catelicidina, hepcidina e ribonuclease 7. Outras proteínas com atividade antimicrobiana presente no rim e no trato urinário são a proteína Tamm-Horsfall, lactoferrina, lipocalina e a enzima inibidora de protease secretada por leucócitos.<sup>48,49,53</sup>

Também deve ser mencionado que uma resposta imune específica se desenvolve após 3 a 7 dias em pacientes com pielonefrite aguda. Na tentativa de estimular mecanismos imunes específicos, foram testadas vacinas experimentais contra antígenos da *E. coli* uropatogênica.<sup>54</sup> Além das vacinas, outros métodos opcionais e estratégias terapêuticas para prevenir e/ou controlar as ITUs incluem análogos de receptores, pilicidas e curlicidas, interferência bacteriana ou fagoterapia.<sup>54</sup>

### O papel das malformações do trato urinário do hospedeiro

As ITUs podem ser o evento sentinela para anomalias congênitas subjacentes do rim e trato urinário (CAKUT), embora a anatomia normal seja mais comum.<sup>8</sup> Em 30% das crianças com CAKUT, a ITU pode ser o primeiro sinal.<sup>9</sup> Se o pediatra não detectar os pacientes em risco de CAKUT, o trato urinário superior pode ser danificado.

Hipoteticamente, alterações anatômicas ou funcionais no fluxo urinário normal podem certamente predispor a episódios de ITU e esses episódios provavelmente ocorrerão em neonatos ou lactentes jovens. Nesse sentido, o refluxo vesicoureteral (RVU) tem sido associado a aproximadamente 20% dos casos de ITU neonatal, embora a incidência de RVU não seja significativamente diferente entre os sexos, peso ao nascer, idade gestacional ou tipo de parto.<sup>55</sup> Em um estudo com lactentes com menos de 2 meses de uma unidade de terapia intensiva neonatal foi detectada uma taxa inferior a 5% de anormalidades anatômicas em pacientes com ITU. No entanto, a RVU foi associada a uma idade mais baixa na apresentação da ITU.<sup>56</sup> Em outro estudo, que incluiu 45 lactentes do sexo masculino em que o primeiro episódio de ITU ocorreu no início da vida, a ultrassonografia renal (USR) e a uretrocistografia miccional (UCM) encontraram CAKUT em metade dos casos.<sup>57</sup> As anomalias mais comuns foram RVU, sistema coletor duplicado, valvas uretrais posteriores, obstrução da junção ureteropéllica e hipodisplasia renal.<sup>57</sup> O exame com ácido dimercaptosuccínico (DMSA) revelou cicatrizes renais nos pacientes com RVU grau 3 ou superior.<sup>22</sup> Da mesma forma, foram encontradas anomalias renais em 47% dos bebês febris com menos de 30 dias no primeiro episódio de ITU.<sup>56</sup> No entanto, mesmo na ausência de anormalidades detectadas na USR ou na UCM, os lactentes com ITU podem ter um exame anormal do DMSA, indicam dano cortical renal. A questão é se o dano cortical renal seria um efeito, e não uma causa de uma ITU.<sup>9</sup>

### Achados clínicos

O diagnóstico precoce e imediato das ITUs é fundamental para iniciar a terapia e, assim, limitar a morbidade e os danos renais. Nas crianças, no entanto, o diagnóstico raramente é direto. A apresentação clínica das ITUs em crianças

é altamente heterogênea, às vezes enganosa, com sintomas que podem ser bastante obscuros. Como consequência, infelizmente muitas ITUs provavelmente não são diagnosticadas ou são diagnosticadas tardiamente.<sup>58</sup> Portanto, é importante que o pediatra ou os prestadores de cuidados primários tenham um alto índice de suspeita de ITUs em crianças. A avaliação deve incluir um histórico completo e a importância do exame físico em pacientes pediátricos nunca é demasiada.

As manifestações clínicas das ITUs estão claramente relacionadas à idade das crianças e ao local da infecção. Smellie et al.,<sup>59</sup> em um estudo clássico com 200 crianças (com 3 dias a 12 anos) com ITU, mostraram que os sintomas mais comuns nos primeiros 2 anos de vida foram: atraso do crescimento, problemas alimentares, vômitos e febre. Em crianças de 2 a 5 anos, febre e dor abdominal foram os sintomas mais comuns e, após 5 anos, predominam os sintomas e sinais clássicos de ITU (febre, disúria, urgência e dor no ângulo costovertebral). Embora o histórico e o exame físico sejam a base de um diagnóstico preciso, em crianças não verbais a suspeita clínica de ITU pode ser problemática devido à natureza inespecífica dos sintomas. As apresentações clássicas de disúria, frequência e dor no flanco em adultos não são confiáveis quando aplicadas à ITU pediátrica, principalmente em bebês. As queixas apresentadas em crianças tendem a ser vagas, inclusive febre, irritabilidade, letargia, má alimentação, atraso do crescimento e queixas gastrointestinais. Além disso, evidências de infecção fora do trato urinário não excluem a possibilidade de ITU.<sup>59,60</sup> Para complicar ainda mais, sintomas e sinais de infecções respiratórias ou gastrointestinais estavam frequentemente presentes em bebês febris e em crianças com ITU documentada.<sup>59,60</sup>

Recém-nascidos e bebês com menos de 3 meses podem apresentar, no início, sintomas vagos e inespecíficos de doenças que são difíceis de interpretar, inclusive atraso do crescimento, diarreia, irritabilidade, letargia, urina com mau cheiro, hipotermia, febre, icterícia assintomática e oligúria ou poliúria.<sup>22</sup> Assim como ocorre com a maioria das infecções bacterianas nessa faixa etária, existe uma probabilidade elevada de bacteremia, sepse e alta taxa de mortalidade (cerca de 10%) devido à disseminação da infecção para outros locais.<sup>61,62</sup> Nessa faixa etária, a ITU também pode apresentar sintomas menos agudos e insidiosos, como recusa alimentar, vômitos ocasionais, palidez e icterícia.<sup>63</sup> De fato, tem sido recomendado que o teste para ITU faça parte da avaliação da icterícia assintomática em bebês com menos de 8 semanas, especialmente aqueles com níveis elevados de bilirrubina conjugada. A *American Academy of Pediatrics* (AAP) recomenda que crianças com níveis elevados de bilirrubina direta passem por triagem para ITUs. No entanto, pacientes com níveis elevados de bilirrubina não conjugada não devem ser excluídos, principalmente se outras características clínicas estiverem presentes.<sup>63,64</sup>

Em bebês entre 3 meses e 2 anos, a febre é o principal sintoma, com frequência o único sinal de infecção. Altas temperaturas associadas a manifestações inespecíficas como perda de apetite, vômitos, dor abdominal, desidratação e baixo ganho de peso são comumente encontradas nessa faixa etária. Raramente pode estar associada a sinais ou sintomas específicos relacionados ao trato urinário,

como disúria urinária e urina fétida.<sup>61,65,66</sup> O pediatra deve considerar investigar a ITU em bebês com febre inexplicada. A prevalência de ITU em lactentes e crianças pequenas com febre não localizável pelo histórico ou pelo exame físico é alta. Em uma metanálise, Shaikh et al.<sup>67</sup> mostraram uma prevalência combinada de 7,0% (IC: 5,5-8,4) de ITU entre os 14 estudos de bebês febris com menos de 24 meses. Entre os do sexo masculino, as taxas de prevalência foram mais altas durante os primeiros 3 meses de vida e diminuíram posteriormente. No sexo feminino, as taxas de prevalência foram mais altas nos primeiros 12 meses. De acordo com as diretrizes da AAP, a presença de ITU deve ser considerada em neonatos e crianças entre 2 meses a 2 anos com febre inexplicada (com forte evidência).<sup>68</sup> Na mesma diretriz, os especialistas apontaram que os sexos não são afetados igualmente. A prevalência de ITU em meninas febris com 2 meses a 2 anos é mais do que o dobro daquela encontrada nos meninos (risco relativo, 2,27). A prevalência de ITU em meninas com menos de um ano é de 6,5%, enquanto nos meninos é de 3,3%. A prevalência de ITU em meninas entre um e 2 anos é de 8,1%, enquanto nos meninos é de 1,9%. Em uma diretriz atualizada, a AAP recomendou que, se um clínico decidir que um bebê febril sem causa aparente para a febre precisa de terapia antimicrobiana devido à aparência de doença ou outro motivo urgente, o clínico deve garantir a coleta de amostras de urina tanto para as culturas quanto para o exame de urina tipo 1 antes da administração de antibióticos. Se um clínico avaliar um bebê febril sem fonte aparente de febre como não estando tão doente a ponto de necessitar de terapia antimicrobiana imediata, o clínico deverá avaliar a probabilidade de ITU.<sup>69</sup>

A esse respeito, Shaikh et al.<sup>70</sup> recentemente desenvolveram e validaram uma calculadora para estimar a probabilidade de ITU em crianças pequenas febris. Foram revisados os prontuários eletrônicos de crianças febris de 2 a 23 meses levadas ao departamento de emergência do Hospital Infantil de Pittsburgh. Os autores criaram um banco de dados de treinamento independente com 1.686 pacientes e um banco de dados de validação com 384 pacientes. Foram testados cinco modelos de regressão logística multivariável para prever o risco de ITU, um modelo clínico que usa apenas variáveis clínicas e o restante com resultados laboratoriais. O modelo clínico apresentou menor acurácia do que os modelos laboratoriais, indicou sinais e sintomas inespecíficos de ITU em crianças pequenas (AUC do modelo clínico de 0,80 [IC95% 0,77-0,82] vs. 0,97 [IC95%, 0,96-0,98] a 0,98 [IC 95%, 0,98-0,99] para os modelos laboratoriais). Modelos que incluíam esfregaço corado com Gram apresentaram melhor acurácia do que aqueles que não fizeram esse exame. Os autores concluíram que o diagnóstico preciso de ITU pode diminuir o atraso no início do tratamento e evitar o uso desnecessário de antibióticos.<sup>70</sup>

Crianças mais velhas são mais capazes de verbalizar os sintomas e, por esse motivo, sintomas específicos da ITU são mais comumente identificados. Dor abdominal e febre são os sintomas mais comuns em crianças entre 2 e 5 anos. Após os 5 anos, os sintomas clássicos do trato urinário, inclusive disúria, frequência, desconforto suprapúbico ou de flanco, incontinência e dor no ângulo costovertebral, geralmente estão presentes. Sinais menos comuns, como enurese secundária em uma criança já treinada para ir ao banheiro

ou hematúria franca, também podem ocorrer. O pediatra deve estar ciente, no entanto, que às vezes até crianças mais velhas podem ser incapazes de descrever sintomas de localização.<sup>61,71,72</sup>

As adolescentes são mais propensas a apresentar sintomas típicos de cistite, inclusive frequência, urgência, disúria, urina turva, hematúria e desconforto abdominal inferior. A prevalência de ITU entre meninos adolescentes é muito baixa. Adolescentes são mais capazes de fornecer histórico e participar de exames físicos. A atividade sexual é uma questão especial para essa população que requer atenção adicional. As infecções sexualmente transmissíveis (IST) são um importante diagnóstico diferencial em adolescentes com sintomas urinários. Garotas adolescentes com vaginite ou infecção sexualmente transmissível (IST) podem apresentar sintomas semelhantes aos da ITU. Além disso, as meninas adolescentes diagnosticadas com cistite podem apresentar simultaneamente vaginite ou IST.<sup>5,73</sup>

Com relação à diferenciação entre pielonefrite e cistite, recentemente foram investigados biomarcadores bacterianos e do hospedeiro em amostras de sangue e urina de 61 crianças com ITU febril.<sup>74</sup> Para detectar crianças com pielonefrite, foi feito um exame com DMSA nas 2 semanas após o diagnóstico de ITU. As proteínas inflamatórias foram medidas em amostras de sangue e urina e em crianças com ITU causada por *E. coli* também foi feita a reação em cadeia da polimerase para quatro genes de virulência identificados anteriormente. Os melhores marcadores urinários que diferenciaram pielonefrite de cistite foram as quimiocinas CXCL1, CXCL9 e CXCL12, ligante 2 de quimiocina com motivo C-C, INF- $\gamma$  e IL-15. O melhor marcador de sangue para pielonefrite foi a procalcitonina. Por outro lado, os genes de virulência da *E. coli* não se associaram à pielonefrite.

O exame físico de crianças com ITU pode ser inespecífico. Ocasionalmente, uma massa abdominal pode ser palpada secundária a um rim aumentado. Em crianças mais velhas, a palpação do flanco ou do abdômen pode provocar desconforto. A palpação suprapúbica pode revelar uma bexiga palpável. O exame da genitália externa e do períneo é importante e pode revelar a possível origem de sintomas como balanite, úlcera do meato ou vulvovaginite. Independentemente da idade, todas as crianças devem ter sua região sacral examinada quanto a sulcos, depressões (*pits*) ou uma almofada de gordura sacral, porque a presença desses sinais está associada à bexiga neurogênica. A magnitude da elevação da temperatura pode ajudar na avaliação clínica. Febres de baixo grau têm maior probabilidade de causar infecção do trato inferior, enquanto temperaturas superiores a 39,0°C são indicativas de infecção do trato superior.<sup>66</sup> A hipertensão pode ser transitória na pielonefrite aguda. No entanto, se a pressão arterial elevada persistir, deve-se considerar a suspeita de lesões por CAKUT ou do parênquima renal.

Em resumo, o diagnóstico de ITU em crianças, especialmente em bebês mais novos, pode ser difícil e requer um alto índice de suspeita. Alguns pontos-chave devem ser considerados pelo pediatra para evitar a perda do diagnóstico de ITU em crianças. Muitas diretrizes e opiniões de especialistas recomendaram uma investigação para possível ITU em algumas condições selecionadas (caixa 1). Além disso, é uma questão crucial que o pediatra reconheça crianças em risco

### Caixa 1 Condições a considerar para a investigação de infecção do trato urinário em crianças

Em qualquer criança e adolescente com sintomas urinários  
Em qualquer criança, especialmente bebês, com febre inexplicada  
Em qualquer recém-nascido com sinais ou sintomas de bacteremia  
Em qualquer recém-nascido com bilirrubina sérica conjugada elevada  
Em qualquer criança com atraso de crescimento

### Caixa 2 Fatores de risco para infecção do trato urinário em crianças

Anomalias estruturais do trato urinário  
Hidronefrose pré-natal  
Disfunção intestinal e da bexiga  
Bexiga neurogênica  
Estados imunocomprometidos, inclusive recém-nascidos  
Gênero  
Atividade sexual  
Cateter de demora  
Meninos não circuncidados

de ITU (caixa 2). Por exemplo, possíveis anomalias do trato urinário, disfunção miccional e constipação devem ser investigadas durante a obtenção do histórico.<sup>75</sup> Nesse sentido, o pediatra deve indagar sobre a ultrassonografia fetal, uma vez que a maioria das anomalias do trato urinário, um conhecido fator de risco forte para ITU, é suspeita *in útero*.<sup>75,76</sup> Portanto, o pediatra com um alto índice de suspeita, um histórico completo e preciso e um exame físico completo pode evitar o atraso do diagnóstico de ITU e, eventualmente, impedir danos aos rins.

## Diagnóstico e investigação por imagem

### Coleta de urina

Os principais métodos de coleta de urina incluem “*clean catch*”, saco coletor, cateterização da bexiga e punção suprapúbica (PSP). Esses quatro métodos têm taxas variáveis de contaminação e invasividade.<sup>77</sup>

Comumente a urina é obtida a partir de amostras “*clean catch*”, especialmente para crianças treinadas a usarem o banheiro.<sup>69,78</sup> Em recém-nascidos, bebês e quando as amostras não podem ser coletadas, a melhor maneira de coletar urina ainda é controversa. É possível obter urina pelo método “*clean catch*” também em crianças não treinadas no uso do banheiro. Nesses casos, o paciente é colocado no colo de um dos pais ou enfermeiro, segura um recipiente estéril sob os órgãos genitais. Uma revisão sistemática de cinco estudos que compararam amostras de urina limpa excretada com amostras colhidas através de cateterização da bexiga relatou uma grande variação entre os estudos, a sensibilidade variou entre 75% e 100% e a especificidade entre 57% e 100%.<sup>79</sup> Por outro lado, Ramage et al.<sup>80</sup> já haviam detectado uma boa correlação entre os resultados da cultura

de urina obtidos por esse método e pelo PSP. Em relação à contaminação da urina, um estudo com 120 lactentes e crianças mostrou uma taxa de contaminação de 25% com amostras de urina clara excretada, quando comparadas com amostras de PSP.<sup>81</sup>

A coleta em um saco coletor estéril acoplado à genitália limpa é uma técnica frequentemente usada em vários centros.<sup>82</sup> Embora uma amostra de saco coletor de urina com cultura negativa seja confiável, essa técnica tem uma alta taxa de culturas falso-positivas devido à contaminação pela flora periuretral.<sup>82</sup> Em um estudo transversal de 303 crianças com menos de 3 anos não treinadas para ir ao banheiro em risco de ITU, a sensibilidade e a especificidade do exame de urina tipo 1 colhida por saco coletor estéril foram comparadas com amostras de urina coletada por cateter com uso da cultura por cateter como padrão-ouro.<sup>83</sup> O teste *dipstick* (teste da fita de urina) com saco coletor foi mais sensível do que o teste *dipstick* com cateter para toda a amostra do estudo: 0,85 versus 0,71, respectivamente. Por outro lado, a especificidade foi consistentemente menor para as amostras de saco coletor do que para as amostras por cateter: 0,62 versus 0,97, respectivamente.<sup>83</sup>

As diretrizes internacionais geralmente recomendam que a urina seja coletada por cateterização da bexiga<sup>17,69,78</sup> ou PSP sob controle ultrassonográfico.<sup>17,78</sup> O PSP é o método mais sensível para obter uma amostra de urina não contaminada. Quando a urina é coletada por PSP, qualquer contagem de colônias é considerada uma bacteriúria significativa. Todos os outros métodos de coleta de urina ("clean catch", cateterização da bexiga e saco coletor) exigem a passagem da urina pela uretra. O PSP tem sido considerado o método padrão para a obtenção de urina não contaminada pela flora perineal. Foram relatadas taxas variáveis de sucesso na obtenção de urina, variaram de 23% a 90%.<sup>69</sup> Quando o procedimento é guiado por USR, as taxas de sucesso são melhores.<sup>84</sup> Apesar da invasividade, a técnica apresenta riscos limitados quando empregada por médicos especialistas. O PSP é recomendado para meninos com fimose grave, meninas com aderências labiais acentuadas, em caso de infecção genital externa ou presença de anormalidades do complexo genital. A cateterização da bexiga é considerada uma opção ao PSP, embora com taxas maiores de contaminação. A urina obtida por cateterização para cultura tem uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 99% em comparação à obtida por PSP.<sup>85</sup>

Em conclusão, os métodos de coleta de urina em centros individuais devem ser determinados com base na acurácia das amostras colhidas.

## Cultura de urina

A cultura de urina ainda é o padrão-ouro para o diagnóstico de ITU. Na urina recém-excretada, um crescimento de mais de  $10^8$  de unidades formadoras de colônias (UFC) por litro ( $10^5$  por mL) de uma bactéria única é considerado frequentemente como o ponto de corte entre a contaminação e a ITU. No entanto, o que não é amplamente entendido é que a quantificação de UFC é um teste semiquantitativo. O método baseia-se na diferenciação infalível por técnico de microbiologia de 10 e 100 UFCs separadas em uma placa de ágar, que foi semeada com 1 mL de urina. Por causa da

imprecisão intrínseca do método, os médicos devem levar em consideração os sinais e sintomas da ITU para tratar uma criança. Deve-se mencionar que algumas crianças com ITU não atingem o limiar diagnóstico tradicional de  $10^8$ /L de UFC.

Como exemplo, Upadhyay et al.<sup>86</sup> descobriram que 20% das crianças com ITU com base no PSP apresentavam UFC abaixo de  $10^8$ /L ( $10^5$ /mL) em amostras excretadas. As UFCs dessas crianças com ITU foi de  $10^6$ /L ( $10^3$ /mL) ou  $10^7$ /L ( $10^4$ /mL). De fato, diferentes pontos de corte para bacteriúria significativa são adotados para amostras de PSP ou cateter, considerando o menor risco de contaminação em tais amostras. O ponto de corte usado para amostras colhidas por cateterização da bexiga é  $>10^7$  UFC /L ( $> 10^4$  UFC/mL), enquanto qualquer crescimento bacteriano na urina obtido por PSP indica ITU.<sup>87</sup>

## Estudos de imagem para infecções do trato urinário

A maioria das crianças é submetida a um ou mais estudos de imagem após a primeira ITU com o objetivo de identificar anormalidades, que aumentam o risco de ITU recorrente ou danos renais. A partir da última década, no entanto, novas diretrizes têm adotado a premissa de que o exame de imagem tem valor somente se o manejo subsequente reduzir o risco de ITU, danos renais e suas sequelas em longo prazo. Essas diretrizes tiveram origem no *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) no Reino Unido, na *American Academy of Pediatrics* nos EUA e na *Italian Society of Pediatric Nephrology* (ISPN) na Itália.<sup>17,69,78</sup> Todos eles sugerem investigações limitadas para crianças com ITU. As diretrizes do NICE fornecem recomendações de exames de imagem para crianças de todas as idades, enquanto as diretrizes da AAP se aplicam a crianças de 2 a 24 meses e as diretrizes da ISPN a crianças de 2 a 36 meses.<sup>17,69,78</sup> As diretrizes do NICE recomendam que crianças acima de 6 meses, com sua primeira ITU não complicada, não precisam de investigações após o episódio e que crianças menores de 6 meses devam fazer apenas uma ultrassonografia renal (USR).<sup>17</sup> As diretrizes da AAP e ISPN recomendam que todos os bebês de 2 a 24 meses com ITUs febris devem ser submetidos à USR, embora reconheçam que a ultrassonografia pré-natal provavelmente identifique anormalidades mais graves do trato urinário.<sup>69,78</sup> Nenhuma dessas diretrizes recentes recomenda exames de rotina de UCM ou DMSA, mas recomendam avaliação adicional se o ultrassom for anormal, se a criança estiver gravemente doente e não responder prontamente aos antibióticos e no caso de infecções recorrentes. Alguns estudos avaliaram o impacto de um número menor de investigações e concluíram que as diretrizes recentes são seguras e podem ser seguidas.<sup>88-90</sup> Por outro lado, outros autores consideram que anormalidades potencialmente importantes serão perdidas caso as novas diretrizes sejam seguidas.<sup>91</sup> Também deve ser mencionado que essas diretrizes pressupõem que anormalidades mais graves do trato urinário sejam identificadas na ultrassonografia pré-natal e que a USR de alta qualidade, interpretada por radiologista pediátrico especializado, esteja sempre disponível. No entanto, em muitas situações, essas suposições não são verdadeiras.

Apesar do protocolo de imagem adotado, a USR é geralmente considerada a investigação de primeira linha para malformações do trato urinário, uma vez que o método não é invasivo e pode identificar anomalias estruturais, inclusive uropatias obstrutivas, hipodisplasia renal e dilatações do trato urinário.<sup>17,69,78</sup> Entretanto, as principais limitações da USR são a dependência do equipamento e do operador e a impossibilidade de obter dados sobre a função renal. Em comparação aos exames de UCM e DMSA, as USRs são preditoras fracas da presença de RVU ou de dano renal, respectivamente.<sup>17</sup>

A abordagem denominada “de baixo para cima” é tradicionalmente adotada para avaliação de imagem da ITU. A USR e a UCM são recomendadas após o primeiro episódio de ITU em todos os pacientes pediátricos, apesar do sexo e da faixa etária. AUCM é considerada o padrão de referência para identificar a RVU e fornecer informações sobre a bexiga e a uretra. Mais recentemente, foi debatido se a presença e a gravidade do RVU na UCM podem influenciar as decisões sobre o manejo do RVU. Nesse sentido, as análises de subgrupos em ensaios clínicos randomizados não encontraram diferença na eficácia de antibióticos na prevenção de ITU entre crianças com e sem RVU<sup>92</sup> ou entre RVU leve (graus I ou II) e grave (graus III ou IV).<sup>93</sup> Alguns autores consideram que, como a presença ou gravidade do RVU não influencia a eficácia do tratamento, a UCM de rotina após a primeira ITU não é mais justificada. A indicação clara remanescente para uma UCM é avaliar a bexiga e a uretra em crianças com suspeita de uropatia obstrutiva, como válvulas uretrais posteriores.

Para evitar que todas as crianças tenham de ser submetidas a UCMs desnecessárias, alguns autores sugeriram uma abordagem “de cima para baixo” para estudos de imagem com USRs e DMSA feitos primeiro e UCM apenas se o DMSA mostrar lesão renal aguda do parênquima renal.<sup>94</sup> O exame com DMSA é um teste sensível para detectar lesão aguda do parênquima após ITU, com uma sensibilidade de 86% e especificidade de 91%.<sup>95</sup> No entanto, os exames com DMSA não conseguem diferenciar entre danos devido a ITU e danos renais congênitos. Além disso, as alterações mais agudas desaparecem com o tempo, independentemente da profilaxia com antibióticos.<sup>92,96</sup> Fizemos um estudo de coorte retrospectivo com o objetivo de avaliar a precisão diagnóstica de exame com DMSA e USR na identificação de RVU de alto grau em 533 crianças após um primeiro episódio de ITU.<sup>97</sup> Nossos achados mostraram que, se um diagnóstico negativo fosse estabelecido apenas quando ambos os resultados dos testes fossem normais, a sensibilidade seria de 97% e a razão de chances do diagnóstico de 25. Somente 9 crianças (6,3%) com refluxo grave não seriam diagnosticadas devido à ausência de alterações em ambos os testes. Entretanto, uma revisão sistemática de 13 estudos que avaliaram exames de DMSA para a identificação de RVU dilatado (graus III-V) concluiu que os exames por DMSA são preditores fracos de dilatação de RVU<sup>98</sup> com considerável heterogeneidade entre os estudos. Também deve ser levado em consideração que, em muitos países, há disponibilidade limitada de exames com DMSA e esses são caros para as famílias.

Ambos, a UCM e o exame com DMSA, estão associados a radiação significativa (equivalente a 40-50 raios X do tórax

ou 4 meses de radiação natural de fundo) e são testes desagradáveis e demorados para a criança e suas famílias. Além disso, um estudo de coorte retrospectivo de base populacional em Taiwan descobriu que o risco geral de câncer era 1,92 vez maior em crianças submetidas a UCM em comparação com controles pareados, o maior risco era o de câncer nos órgãos genitais e urinários.<sup>99</sup>

Uma linha recente de investigação sobre o protocolo de imagem ideal é o uso do algoritmo de aprendizado de máquina para desenvolver modelos preditivos para a probabilidade de ITU recorrente associada ao RVU em crianças após a primeira infecção. A esse respeito, o *Advanced Analytics Group of Pediatric Urology* e o *ORC Personalized Medicine Group* avaliaram 500 indivíduos, 305 do ensaio *Randomized Intervention for Children with Vesico-Ureteral Reflux* (RIVUR) e 195 do ensaio *Careful Urinary Tract Infection Evaluation* (CUTIE). A maioria dos indivíduos era do sexo feminino (90%) e com média de 21 ± 19 meses. A recorrência de ITU ocorreu em 72 indivíduos, dos quais 53 também tinham RVU. O modelo preditivo final incluiu idade, sexo, etnia, peso, percentil sistólico da pressão arterial, disúria, razão albumina/creatinina na urina, exposição anterior a antibióticos e medicamentos atuais. O modelo previu ITU recorrente relacionada ao RVU com uma área sob a curva de 0,761 (IC 95% 0,714 - 0,808).<sup>100</sup>

O debate sobre o protocolo de imagem ideal ainda está em andamento, mas os especialistas concordam que estudos prospectivos longitudinais ainda são necessários para estabelecer protocolos de imagem personalizados para a abordagem da ITU na infância. Uma abordagem interessante foi proposta por Marks et al.<sup>16</sup> Eles sugeriram que as investigações direcionadas para um grupo selecionado de crianças (em oposição às investigações baseadas em protocolos de todas as crianças com ITU) serão clinicamente seguras e eficazes e evitarão o sofrimento e o custo de investigações invasivas desnecessárias. Certos fatores de risco clínicos foram definidos na literatura e podem ajudar a identificar quais bebês e crianças com ITU febril têm um risco alto de ter um trato urinário anormal e, conseqüentemente, justificar uma investigação (caixa 3).

### Caixa 3 Características de crianças em alto risco que justificam a investigação de um trato urinário anormal

- Infecções recorrentes
- Sinais clínicos, inclusive fluxo urinário deficiente ou rins palpáveis
- Organismos incomuns (aqueles que não são *Escherichia coli*)
- Infecção do trato urinário associada a bacteremia ou septicemia
- Curso clínico prolongado com insucesso da resposta total ao tratamento com antibióticos dentro de 48 a 72 horas
- Apresentação clínica incomum, como um menino mais velho
- Dilatação ou anormalidade conhecida na triagem pré-natal por ultrassom do trato urinário



## Tratamento e quimioprofilaxia

### Terapia de erradicação da ITU

Os objetivos do manejo de crianças com ITU são: (1) resolução dos sintomas agudos da infecção; (2) reconhecimento imediato de bacteremia concomitante, principalmente em bebês com menos de 2 meses e (3) prevenção de danos renais por erradicação do patógeno bacteriano, identificação de anormalidades do trato urinário e prevenção de infecções recorrentes.<sup>101</sup> O tratamento imediato da ITU em crianças em idade pré-escolar pode evitar cicatrizes renais. Por exemplo, Coulthard et al.<sup>102</sup> relataram que o tratamento de ITU em crianças em menos de 3 dias após o início dos sintomas reduz em mais da metade o risco de adquirir cicatrizes renais. Nesse sentido, Shaikh et al.<sup>103</sup> mostraram que houve uma associação significativa entre a demora no tratamento da ITU febril e cicatrizes renais permanentes. Os autores analisaram dados de 482 crianças, 90% do sexo feminino e 78% com RVU, e descobriram, após o ajuste de outras covariáveis, que uma demora de 48 horas ou mais aumentaria as chances de novas cicatrizes renais em 47%.

O manejo clínico das ITUs em crianças deve ser adaptado de acordo com a idade do paciente, gravidade da apresentação e local da infecção (cistite X pielonefrite). O tratamento com antibióticos é a pedra angular do tratamento para ITU aguda. A decisão de iniciar o tratamento empírico deve basear-se na suspeita clínica de ITU, que inclui histórico cuidadoso e exame físico, e exame de urina positivo em uma amostra de urina coletada adequadamente.<sup>73</sup> O clínico deve basear a escolha do agente nos padrões locais de sensibilidade antimicrobiana (se disponível) e ajustar a escolha de acordo com o teste de sensibilidade do uropatógeno isolado.<sup>69</sup> A maioria dos pacientes pode ser tratada ambulatorialmente com terapia oral, se a criança apresenta aparência atóxica, pode tolerar medicações orais e a família segue as recomendações.<sup>73</sup> Por outro lado, a terapia parenteral em regime de internação deve ser considerada em crianças com doença aguda, crianças que não toleram terapia oral ou quando a adesão ao regime prescrito é questionada.<sup>6</sup> Atualmente, a AAP recomenda que a antibioticoterapia parenteral e a hospitalização sejam consideradas para crianças que parecem estar gravemente doentes ou desidratadas ou que não conseguem reter a ingestão oral.<sup>69</sup> As crianças com abscesso renal ou perinéfrico também devem ser tratadas inicialmente com terapia parenteral e a drenagem cirúrgica deve ser considerada. A terapia parenteral também deve ser considerada em crianças imunocomprometidas e naquelas com dispositivos médicos permanentes.<sup>6</sup>

Bebês com 3 meses ou menos de ITU devem ser tratados inicialmente com antibióticos intravenosos devido ao risco de uroseps e à maior possibilidade de anomalia estrutural do trato urinário, embora os dados sobre a prevalência de uropatias sejam imprecisos.<sup>18,104-106</sup> Além disso, bebês com menos de 60 a 90 dias têm maior probabilidade de mudar abruptamente o curso da doença devido ao seu sistema imunológico incompletamente desenvolvido.<sup>107,108</sup> É necessária uma ampla cobertura para estreptococos do grupo B e *Enterobacteriaceae* por via intravenosa durante as primeiras 12

**Tabela 1** Antibióticos parenterais para o tratamento da pielonefrite aguda

Antibiótico	Dose: mg/kg/dia	Intervalo
Ampicilina	100 mg	A cada 6 h
Gentamicina	7,5 mg	A cada 8 h
Ceftriaxona	50-100 mg	A cada 12 h
Cefotaxima	100-200 mg	A cada 8 h
Cefepima	100 mg	A cada 12 h

**Tabela 2** Antibióticos administrados por via oral para infecção aguda do trato urinário

Antibiótico	Dose: mg/kg/dia	Intervalo
Sulfametoxazol + Trimetoprima	40 mg (SMT)	A cada 12 h
Cefadroxila	30-50 mg	A cada 12 h
Cefalexina	50-100 mg	A cada 6 h
Amoxicilina + Clavulanato	40 mg (Amoxicilina)	A cada 12 h

semanas de vida, depende dos resultados das culturas de sangue e líquido cefalorraquidiano. Depois que as culturas de sangue e líquido cefalorraquidiano são confirmadas como negativas, os sinais sistêmicos foram resolvidos e o bebê está afebril, a terapia antimicrobiana pode ser completada por via oral por de 7 a 14 dias.<sup>18,101,109</sup> Os esquemas de tratamento parenteral com antibióticos estão detalhados na [tabela 1](#).

As recomendações atuais de tratamento para crianças acima de 3 meses com suspeita clínica de pielonefrite são baseadas em oito ensaios clínicos randomizados e resumidos em uma revisão da Cochrane.<sup>110</sup> Essa revisão, baseada em três ensaios randomizados (960 crianças), fornece boas evidências de que os antibióticos orais são um tratamento eficaz para a pielonefrite febril aguda. Por exemplo, Hoberman et al.<sup>111</sup> compararam 3 dias de cefotaxima intravenosa, seguidos por 11 dias de cefixima oral vs. 14 dias de cefixima oral isolada em 306 crianças de um a 24 meses; não houve diferença no resultado. Um estudo mais recente, que envolveu 502 crianças (> 1 mês e < 7 anos), apresentou resultados semelhantes.<sup>96</sup> Cinco ensaios clínicos (que incluíram 534 crianças) e usaram antibióticos intravenosos por 48 a 72 h, seguidos por antibióticos orais, não demonstraram diferença na anormalidade identificada por ácido dimercaptosuccínico (DMSA) ou resolução dos sintomas em comparação com 7 a 14 dias de antibióticos por via intravenosa.<sup>110</sup> Assim, parece que antibióticos orais podem ser apropriados para a primeira ITU febril em crianças com mais de 3 meses. Esta revisão corrobora diretrizes recentes que recomendam que antibióticos orais sejam administrados por 7 a 10 dias, a menos que a criança esteja seriamente indisposta ou incapaz de tomar antibióticos orais, caso em que antibióticos intravenosos são indicados.<sup>18</sup>

Os antibióticos orais empíricos geralmente recomendados estão detalhados na [tabela 2](#). A escolha inicial da terapia antibacteriana é preferencialmente baseada no conhecimento dos uropatógenos predominantes na faixa etária do paciente, nos padrões de sensibilidade antibacteriana na

área da prática, no estado clínico do paciente e na oportunidade para o seguimento do paciente de perto.<sup>101</sup>

Uma escolha comum para o tratamento de ITU por via oral em crianças com boa aparência inclui um antimicrobiano que contém sulfonamida (Trimetoprima-Sulfametoxazol, TMP-SMX) ou uma cefalosporina. Antimicrobianos que são excretados na urina, mas não alcançam concentrações terapêuticas na corrente sanguínea, como a nitrofurantoína, não são recomendados para o tratamento de lactentes febris ou crianças nas quais há suspeita de envolvimento renal.<sup>68</sup> Particularmente interessante, Edlin et al.<sup>112</sup> descreveram padrões de resistência em isolados urinários pediátricos de 192 hospitais nos Estados Unidos e descobriram que até 24% das *E. coli* cultivadas eram resistentes a TMP-SMX e 45% eram resistentes à ampicilina. Por outro lado, foi encontrada resistência em menos de 10% de *E. coli* para cefalosporinas, amoxicilina-clavulanato, ciprofloxacina e nitrofurantoína. Da mesma forma, um estudo de vigilância de isolados de *E. coli* de 967 crianças com ITU em um hospital terciário de 1992 a 1994 revelou que 30% de 1.636 isolados eram resistentes a TMP-SMX.<sup>113</sup> Os fatores de risco associados à resistência a TMP-SMX foram idade jovem, múltiplas internações hospitalares e terapia antimicrobiana anterior por mais de 4 semanas nos últimos 6 meses. No Brasil, Reis et al.<sup>114</sup> descreveram recentemente um padrão semelhante. Os autores fizeram um estudo retrospectivo em 1.641 pacientes com ITU adquirida na comunidade por cinco anos (2010-2014). Observou-se resistência à ampicilina em 55,9% das espécies isoladas, o TMP-SMX mostrou 33,6% de resistência bacteriana, ciprofloxacina 18,4%, levofloxacina 18,0%, gentamicina 6,3%, cefepima 3,7% e amicacina apresentou menor frequência, 1,3% de resistência bacteriana. Entretanto, surgiu uma questão recente importante sobre o uso de fluoroquinolonas no tratamento de ITU não complicada em todas as faixas etárias. Os comitês de avaliação de risco de farmacovigilância de duas agências internacionais líderes, a *US Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA), divulgaram documentos que alertaram que as fluoroquinolonas não devem ser prescritas para pacientes com outras opções de tratamento para doenças infecciosas, inclusive ITUs não complicadas, porque os riscos superam os benefícios nesses pacientes e outros antibióticos estão disponíveis para tratar essas condições.<sup>115,116</sup>

Há uma revisão sistemática com metanálise de seis ensaios clínicos randomizados que incluiu 523 crianças (de 2 semanas a 16 anos) com ITU comprovada microbiologicamente e pielonefrite aguda clínica. Esses ECRs compararam diferentes classes de antibióticos. Os resultados relatados foram persistência de bacteriúria em 48 a 72 horas, resolução de sintomas clínicos, recorrência sintomática e efeitos adversos. Três ensaios clínicos randomizados compararam cefalosporinas de terceira geração com outros antibióticos, inclusive amoxicilina-clavulanato e TMP-SMX. Não houve diferença na redução da bacteriúria persistente em 48 horas (dois ECRs, RR 5,5, IC 95%, 0,30-1,28), ITU recorrente ou persistente 5 a 10 dias após o fim da terapia (três ECRs, RR 0,42, IC95%, 0,03 - 6,23) ou a incidência de efeitos adversos gastrointestinais (três ECRs, n 5 108, RR 0,55, IC 95%, 0,10-3,16).<sup>110,117</sup>

Opções para tratamento ambulatorial incluem terapia parenteral ambulatorial para pacientes com pielonefrite aguda. Vários estudos relataram que a administração

parenteral uma vez ao dia de gentamicina ou ceftriaxona em um centro de tratamento-dia é segura, funcional e econômica em crianças com ITU.<sup>118,119</sup>

As opções de tratamento para crianças e adolescentes afebris com sintomas de cistite são baseadas em muitos estudos bem conduzidos e revisões sistemáticas.<sup>120-122</sup> Esses estudos mostraram que a terapia de curta duração (3 a 4 dias) é tão eficaz quanto a terapia-padrão (7 a 14 dias) na erradicação de bactérias urinárias. As diretrizes do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) recomendam 3 dias de tratamento com a escolha do antibiótico direcionado pelas diretrizes locais.<sup>123</sup>

### Prevenção da ITU recorrente e profilaxia com antibióticos

A prevenção de ITU recorrente é uma questão discutível no cenário pediátrico. Pacientes com anormalidades significativas do trato urinário ou ITU sintomática frequente podem se beneficiar de antibióticos profiláticos.<sup>101,124</sup> A base para essa prática foi estabelecida por Smellie et al.,<sup>125</sup> que analisaram o efeito da profilaxia com antibióticos em crianças com ITU recorrente e trato urinário estruturalmente normal. Neste estudo, 45 crianças com trato urinário radiologicamente normal receberam doses profiláticas de cotrimoxazol ou nitrofurantoína, ou nenhuma profilaxia, após o tratamento de uma ITU sintomática. Durante os 10 meses iniciais do estudo, as 25 crianças em profilaxia tiveram significativamente menos episódios de ITU. Estudos adicionais confirmaram que a nitrofurantoína, as sulfonamidas e o cotrimoxazol são eficazes na redução da taxa de recorrência da infecção em pacientes com trato urinário normal, desde que o medicamento seja administrado.<sup>126,127</sup> Mais recentemente, em um ensaio clínico multicêntrico, Craig et al.<sup>92</sup> demonstraram a eficácia da profilaxia em crianças predispostas. Os autores randomizaram 576 crianças para receber TMP-SMX ou placebo diariamente por 12 meses. Durante o estudo, a ITU se desenvolveu em 36 de 288 pacientes (13%) no grupo que recebeu TMP-SMX (grupo antibiótico) e em 55 de 288 pacientes (19%) no grupo placebo (razão de risco no grupo antibiótico, 0,61; intervalo de confiança de 95%, 0,40 a 0,93; p=0,02).

No entanto, o uso de profilaxia antimicrobiana em longo prazo para prevenir ITU em crianças com e sem RVU permanece controverso.<sup>63</sup> Uma metanálise investigou a profilaxia antibiótica em crianças e incluiu seis ECRs com 388 participantes, predominantemente meninas com menos de 14 anos, que foram identificadas como em risco de ITU recorrente, mas sem qualquer anormalidade anatômica ou neurológica predisponente.<sup>128</sup> Comparados ao placebo, quatro estudos relataram que a incidência de recorrência foi reduzida no grupo tratado com antibióticos, embora com uma ampla faixa (21% a 69%) na recorrência de culturas positivas repetidas (RR 0,44, IC 95%, 0,19-1,00). Entretanto, quando a análise foi limitada a estudos de alta qualidade, os resultados não foram estatisticamente significativos. Os autores concluíram que são necessárias mais evidências na forma de ensaios duplo-cegos adequadamente randomizados para apoiar o uso rotineiro da profilaxia com antibióticos na prevenção de ITUs recorrentes em crianças. Outra questão é o efeito da profilaxia no desenvolvimento

de uma ITU recorrente resistente a múltiplas drogas. Selekmán et al.<sup>129</sup> recentemente demonstraram em uma metanálise que crianças com RVU tratadas com profilaxia eram mais propensas a ter uma infecção multirresistente (33% vs. 6%,  $p < 0,001$ ) e eram mais propensas a receber antibióticos de amplo espectro (68% vs. 49%,  $p = 0,004$ ). Aqueles que receberam profilaxia tiveram uma chance 6,4 maior (intervalo de confiança de 95%: 2,7-15,6) de desenvolver uma infecção multirresistente. Em 2007, o NICE publicou suas recomendações para que os profissionais de saúde do Reino Unido não usassem profilaxia antibiótica rotineiramente em bebês e crianças após a primeira ITU e apenas seletivamente na ITU recorrente.<sup>130</sup>

Embora a eficácia da profilaxia antimicrobiana para a prevenção de ITU não tenha sido totalmente demonstrada, em nossa experiência alguns pacientes selecionados com episódios recorrentes podem se beneficiar dessa abordagem, o que reduz a morbidade envolvida e a possível prevenção de danos aos rins. Primeiro, após o tratamento da ITU, damos à criança a cobertura antibiótica profilática até as anormalidades do trato urinário serem excluídas pelos estudos de imagem. Depois, a decisão da profilaxia antibiótica continua é baseada nos resultados desses estudos de imagem e/ou características clínicas, como idade e sexo das crianças. Concomitantemente, é importante estabelecer intervenções fundamentais que possam reduzir a ITU recorrente. A esse respeito, é relevante a rápida identificação e o tratamento adequado de anormalidades do trato urinário, como refluxo vesicoureteral, válvulas uretrais posteriores ou obstrução ureteropélvica. Está além do escopo desta revisão explorar as inúmeras facetas do tratamento de uropatias específicas. Intervenções adicionais que foram associadas a uma diminuição da ITU sintomática em crianças com ITU recorrente incluem tratamento da constipação e tratamento da disfunção miccional.<sup>101,131</sup>

Obstáculos à eficácia da profilaxia antimicrobiana são a adesão a um regime diário, efeitos colaterais associados aos vários agentes e o potencial de emergência de resistência antimicrobiana. Segundo a AAP, para superar esses problemas seriam necessárias evidências de eficácia com um produto bem tolerado e seguro e os pais precisariam de educação adequada para entender o valor e a importância da adesão.<sup>69</sup>

Os agentes de escolha para a profilaxia da ITU recorrente são a nitrofurantoína e o Cotrimoxazol.<sup>101</sup> Nesse sentido, a revisão mencionada anteriormente também identificou dois ECRs que compararam classes de antibióticos na profilaxia da ITU (nitrofurantoína *versus* trimetoprima e nitrofurantoína *versus* cefixima).<sup>69</sup> Verificou-se que a nitrofurantoína é superior à trimetoprima, mas não é diferente da cefixima na redução da incidência de repetidas culturas de urina com recorrência positiva. Por outro lado, a nitrofurantoína teve três vezes mais chances de ser descontinuada devido aos efeitos adversos, como náusea, vômito ou dor de estômago.

Em resumo, tem havido uma tendência a menor uso da profilaxia devido a discordâncias sobre sua eficácia, aumento da resistência bacteriana e propensão à baixa adesão. Medidas opcionais e manejo de fatores de risco para ITU recorrente devem ser enfatizados. Entretanto, em pacientes selecionados com acompanhamento cuidadoso, a profilaxia pode proteger contra ITU recorrente e sequelas em longo prazo.<sup>132</sup>

## Complicações e prognóstico

O envolvimento do parênquima renal na ITU pode levar a uma reação inflamatória com risco de dano permanente. As consequências em longo prazo de tais danos incluem hipertensão e função renal comprometida,<sup>133-138</sup> mas a frequência dessas complicações ainda é pouco conhecida. A questão principal é a dificuldade de acompanhar os pacientes ao longo de várias décadas, o que é necessário para obter resultados confiáveis.

Estudos anteriores de centros especializados relataram altas taxas de hipertensão e doença renal crônica (DRC) em crianças e adultos jovens com danos renais após ITU.<sup>138,139</sup> No entanto, alguns anos depois, estudos populacionais de indivíduos com ITU anterior não encontraram resultados semelhantes. A esse respeito, Wennerstrom et al. avaliaram a taxa de filtração glomerular (TFG) e a pressão arterial ambulatorial de 24 horas medida 16-26 anos após a primeira ITU em 57 (77%) de 74 pessoas com lesão do parênquima renal e em um grupo pareado de 51 adultos sem lesão renal (grupo controle) da mesma coorte.<sup>140,141</sup> A TFG média de 99 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> no grupo com lesão renal não diferiu significativamente daquela do grupo controle (102 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).<sup>141</sup> Apenas oito pacientes (seis no grupo lesão renal e dois no grupo pareado) tinham TFG abaixo de 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Da mesma forma, as medidas ambulatoriais da pressão arterial não diferiram entre indivíduos com e sem lesão do parênquima renal. A pressão arterial excedeu os valores de referência em 9% dos indivíduos com lesão renal *versus* 6% nos indivíduos sem lesão.<sup>140</sup>

Por outro lado, mais recentemente, uma revisão sistemática fez uma estimativa do risco de dano renal após ITU pediátrica de aproximadamente 15%.<sup>142</sup> Posteriormente, uma amostra aleatória de 193 jovens de uma coorte de 1.161 crianças foi avaliada após a primeira ITU na infância e acompanhada de 6 a 17 anos depois.<sup>143</sup> Pacientes com displasia ou obstrução renal congênita (24 no total) foram excluídos. Vinte e dois dos 150 pacientes (15%) submetidos à USR apresentaram lesão renal e/ou diminuição do crescimento renal. A recorrência de ITU e RVU graus III-V foi mais comumente detectada nesse subgrupo. No entanto, a TFG e a pressão arterial permaneceram dentro da faixa normal em todos os participantes do estudo.<sup>143</sup> Em 2015, Gebäck et al. avaliaram uma coorte populacional de mulheres acompanhadas por um período médio de 35 anos desde a primeira ITU na infância. A TFG foi estimada pela *clearance* de creatinina do ácido edético,<sup>51</sup> enquanto a lesão do parênquima renal foi diagnosticada pelo exame com DMSA.<sup>144</sup> Oitenta e seis dentre as 111 mulheres recrutadas inicialmente concluíram a investigação, 58 com lesão renal e 28 sem. Naquelas com lesão renal, uma apresentava DRC estágio 3, 14 estágio 2 e 43 estágio 1. O dano bilateral foi positivamente associado à menor TFG. No entanto, a maioria das mulheres com lesão renal associada à ITU apresentava função renal bem preservada.<sup>144</sup>

## Conclusão

Apesar de sua alta prevalência, a ITU em pacientes pediátricos ainda tem muitos problemas não resolvidos. Primeiro, em neonatos e lactentes, os sinais e sintomas de ITU

geralmente são inespecíficos, atrasam o diagnóstico. Uma amostra de urina deve ser coletada em todos os casos de febre sem causa conhecida? Em nossa opinião, essa é uma das recomendações mais importantes para um diagnóstico oportuno nessa faixa etária. Segundo, qual é a melhor maneira de coletar urina em crianças não treinadas para ir ao banheiro? Por um lado, algumas diretrizes recomendam a cateterização da urina; por outro lado, alguns autores argumentam a favor da coleta pela bolsa de urina, apesar da prevalência de achados falso-positivos. Terceiro, a contagem de colônias de bactérias para bebês jovens deve ser igual ou superior a  $10^8$  UFC por litro ( $10^5$  por mL)? Quarto, todas as crianças após um único episódio de ITU devem ter o trato urinário investigado por imagem? Se sim, qual é o melhor protocolo? Quinto, em relação à profilaxia com antibióticos, que subgrupo de crianças se beneficiará com seu uso em longo prazo? Quais critérios devem ser levados em consideração para prescrever e interromper a profilaxia com antibióticos? Sexto, existe um risco real de DRC e hipertensão em crianças com ITU?

Essas e outras questões ainda não foram resolvidas. No entanto, alguns conselhos gerais devem ser levados em consideração pelo pediatra. O diagnóstico precoce da ITU é muito importante principalmente para neonatos e bebês jovens. Os fatores de risco para recorrência de ITU e CAKUT devem sempre ser considerados. O protocolo de coleta de urina deve considerar limitações e riscos de cada método e também a prática local e viabilidade. A avaliação por imagem é fundamental para detectar o CAKUT, mas isso sempre depende da qualidade do equipamento e da experiência do radiologista. Em nosso ponto de vista, é aconselhável uma USR abrangente por um radiologista treinado para todas as crianças que tiveram um episódio confirmado de ITU febril. A profilaxia antibiótica é útil para prevenir a recorrência de ITUs em pacientes com uropatias obstrutivas e refluxo de alto grau. Todas as decisões em relação a uma criança com ITU devem basear-se em histórico clínico detalhado, exame físico e julgamento clínico cuidadoso para evitar, por um lado, exames invasivos desnecessários e, por outro lado, resultados adversos futuros para a função renal.

## Financiamento

Este estudo foi parcialmente financiado pelo CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil) e pela Fapemig (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, Brasil). O Dr. AC Simões e Silva e o Dr. EA Oliveira têm uma bolsa de pesquisa do CNPq.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr*. 1993;123:17–23.
- Marild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr*. 1998;87:549–52.
- Mangiarotti P, Pizzini C, Fanos V. Antibiotic prophylaxis in children with relapsing urinary tract infections: review. *J Chemother*. 2000;12:115–23.
- Nuutinen M, Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:69–72.
- Copp HL, Shapiro DJ, Hersh AL. National ambulatory antibiotic prescribing patterns for pediatric urinary tract infection, 1998–2007. *Pediatrics*. 2011;127:1027–33.
- Millner R, Becknell B. Urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66:1–13.
- Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr*. 2000;136:30–4.
- Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. *Clin Perinatol*. 2015;42:17–28, vii.
- Sastre JB, Aparicio AR, Cotallo GD, Colomer BF, Hernandez MC, Grupo de Hospitales Castrillo. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1735–41.
- Paintsil E. Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25:88–94.
- Tullus K. What do the latest guidelines tell us about UTIs in children under 2 years of age. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:509–11.
- Coelho GM, Bouzada MC, Pereira AK, Figueiredo BF, Leite MR, Oliveira DS, et al. Outcome of isolated antenatal hydronephrosis: a prospective cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1727–34.
- Montini G, Toffolo A, Zucchetto P, Dall'Amico R, Gobber D, Calderan A, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ*. 2007;335:386.
- Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med*. 2011;365:239–50.
- Penido Silva JM, Oliveira EA, Diniz JS, Bouzada MC, Vergara RM, Souza BC. Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:86–91.
- Marks SD, Gordon I, Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:9–17.
- Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007;335:395–7.
- Williams GJ, Hodson EH, Isaacs D, Craig JC. Diagnosis and management of urinary tract infection in children. *J Paediatr Child Health*. 2012;48:296–301.
- Bollgren I, Winberg J. The periurethral aerobic flora in girls highly susceptible to urinary infections. *Acta Paediatr Scand*. 1976;65:81–7.
- Hansson S, Jodal U, Noren L, Bjure J. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. *Pediatrics*. 1989;84:964–8.
- Okarska-Napierala M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging - comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol*. 2017;13:567–73.
- Simoes e Silva AC, Oliveira EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:S2–10.
- Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010;7:430–41.
- Ragnarsdottir B, Lutay N, Gronberg-Hernandez J, Koves B, Svanborg C. Genetics of innate immunity and UTI susceptibility. *Nat Rev Urol*. 2011;8:449–68.
- Ragnarsdottir B, Svanborg C. Susceptibility to acute pyelonephritis or asymptomatic bacteriuria: host-pathogen interaction in urinary tract infections. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:2017–29.

26. Spencer JD, Schwaderer AL, Becknell B, Watson J, Hains DS. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:1139–49.
27. Svanborg C. Urinary tract infections in children: microbial virulence versus host susceptibility. *Adv Exp Med Biol.* 2013;764:205–10.
28. O'Brien K, Stanton N, Edwards A, Hood K, Butler CC. Prevalence of urinary tract infection (UTI) in sequential acutely unwell children presenting in primary care: exploratory study. *Scand J Prim Health Care.* 2011;29:19–22.
29. Stull TL, LiPuma JJ. Epidemiology and natural history of urinary tract infections in children. *Med Clin North Am.* 1991;75:287–97.
30. Eden CS, Hanson LA, Jodal U, Lindberg U, Akerlund AS. Variable adherence to normal human urinary-tract epithelial cells of *Escherichia coli* strains associated with various forms of urinary-tract infection. *Lancet.* 1976;1:490–2.
31. Oelschlaeger TA, Dobrindt U, Hacker J. Virulence factors of uropathogens. *Curr Opin Urol.* 2002;12:33–8.
32. Yamamoto S. Molecular epidemiology of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Chemother.* 2007;13:68–73.
33. Evans DJ Jr, Evans DG. Classification of pathogenic *Escherichia coli* according to serotype and the production of virulence factors, with special reference to colonization-factor antigens. *Rev Infect Dis.* 1983;5:5692–701.
34. Orskov I, Orskov F, Jann B, Jann K. Serology, chemistry, and genetics of O and K antigens of *Escherichia coli*. *Bacteriol Rev.* 1977;41:667–710.
35. Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem.* 2001;276:9924–30.
36. Wold AE, Mestecky J, Tomana M, Kobata A, Ohbayashi H, Endo T, et al. Secretory immunoglobulin A carries oligosaccharide receptors for *Escherichia coli* type 1 fimbrial lectin. *Infect Immun.* 1990;58:3073–7.
37. Xie B, Zhou G, Chan SY, Shapiro E, Kong XP, Wu XR, et al. Distinct glycan structures of uroplakins Ia and Ib: structural basis for the selective binding of FimH adhesin to uroplakin Ia. *J Biol Chem.* 2006;281:14644–53.
38. Leffer H, Svanborg C. Chemical identification of a glycosphingolipid receptor for *Escherichia coli* attaching to human urinary tract epithelial cells and agglutinating human erythrocytes. *FEMS Microbiology Letters.* 2006;8:127–34.
39. Palsson-McDermott EM, O'Neill LA. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. *Immunology.* 2004;113:153–62.
40. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science.* 1998;282:2085–8.
41. Horwitz MA, Silverstein SC. Influence of the *Escherichia coli* capsule on complement fixation and on phagocytosis and killing by human phagocytes. *J Clin Invest.* 1980;65:82–94.
42. Garcia EC, Brumbaugh AR, Mobley HL. Redundancy and specificity of *Escherichia coli* iron acquisition systems during urinary tract infection. *Infect Immun.* 2011;79:1225–35.
43. Johnson JR, Stell AL. Extended virulence genotypes of *Escherichia coli* strains from patients with urosepsis in relation to phylogeny and host compromise. *J Infect Dis.* 2000;181:261–72.
44. Kanamaru S, Kurazono H, Ishitoya S, Terai A, Habuchi T, Nakano M, et al. Distribution and genetic association of putative uropathogenic virulence factors ironN, iha, kpsMT, ompT and usp in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections in Japan. *J Urol.* 2003;170:2490–3.
45. Ragnarsdottir B, Fischer H, Godaly G, Grönberg-Hernandez J, Gustafsson M, Karpman D, et al. TLR- and CXCR1-dependent innate immunity: insights into the genetics of urinary tract infections. *Eur J Clin Invest.* 2008;38:12–20.
46. Samuelsson P, Hang L, Wullt B, Irjala H, Svanborg C. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect Immun.* 2004;72:3179–86.
47. Cheng CH, Lee YS, Tsau YK, Lin TY. Genetic polymorphisms and susceptibility to parenchymal renal infection among pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:309–14.
48. Ali AS, Townes CL, Hall J, Pickard RS. Maintaining a sterile urinary tract: the role of antimicrobial peptides. *J Urol.* 2009;182:21–8.
49. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2810–6.
50. Frendeus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Lundstedt AC, Svanborg C. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med.* 2000;192:881–90.
51. Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis.* 2007;195:1227–34.
52. Lundstedt AC, McCarthy S, Gustafsson MC, Godaly G, Jodal U, Karpman D, et al. A genetic basis of susceptibility to acute pyelonephritis. *PLoS One.* 2007;2:e825.
53. Ohlsson S, Ljungkrantz I, Ohlsson K, Segelmark M, Wieslander J. Novel distribution of the secretory leucocyte proteinase inhibitor in kidney. *Mediators Inflamm.* 2001;10:347–50.
54. Zalewska-Piatek BM, Piatek RJ. Alternative treatment approaches of urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Acta Biochim Pol.* 2019;66:129–38.
55. Cleper R, Krause I, Eisenstein B, Davidovits M. Prevalence of vesicoureteral reflux in neonatal urinary tract infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2004;43:619–25.
56. Bonadio W, Maida G. Urinary tract infection in outpatient febrile infants younger than 30 days of age: a 10-year evaluation. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:342–4.
57. Goldman M, Lahat E, Strauss S, Reisler G, Livne A, Gordin L, et al. Imaging after urinary tract infection in male neonates. *Pediatrics.* 2000;105:1232–5.
58. Bauer R, Kogan BA. New developments in the diagnosis and management of pediatric UTIs. *Urol Clin North Am.* 2008;35:47–58, vi.
59. Smellie JM, Hodson CJ, Edwards D, Normand IC. Clinical and radiological features of urinary infection in childhood. *Br Med J.* 1964;2:1222–6.
60. Bauchner H, Philipp B, Dashefsky B, Klein JO. Prevalence of bacteriuria in febrile children. *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6:239–42.
61. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53:379–400, vi.
62. Ginsburg CM, McCracken GH Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics.* 1982;69:409–12.
63. Saadeh SA, Mattoo TK. Managing urinary tract infections. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:1967–76.
64. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics.* 2002;109:846–51.
65. Bell LE, Mattoo TK. Update on childhood urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Semin Nephrol.* 2009;29:349–59.
66. Feld LG, Mattoo TK. Urinary tract infections and vesicoureteral reflux in infants and children. *Pediatr Rev.* 2010;31:451–63.
67. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:302–8.
68. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Qua-

- lity Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics*. 1999;103:843-52.
69. Subcommittee on Urinary Tract Infection SCoQI, Management, 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;128:595-610.
  70. Shaikh N, Hoberman A, Hum SW, Alberty A, Muniz G, Kurs-Lasky M, et al. Development and validation of a calculator for estimating the probability of urinary tract infection in young febrile children. *JAMA Pediatr*. 2018;172:550-6.
  71. Chon CH, Lai FC, Shortliffe LM. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:1441-59.
  72. Evans JH. Investigation of urinary tract infection in children. *Current Paediatrics*. 2006;16:248-53.
  73. Schmidt B, Copp HL. Work-up of pediatric urinary tract infection. *Urol Clin North Am*. 2015;42:519-26.
  74. Shaikh N, Martin JM, Hoberman A, Skae M, Milkovich L, Nowalk A, et al. Host and bacterial markers that differ in children with cystitis and pyelonephritis. *J Pediatr*. 2019;209:146-53, e1.
  75. Dias CS, Silva JM, Diniz JS, Lima EM, Marciano RC, Lana LG, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infections in a cohort of patients with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:139-44.
  76. Quirino IG, Diniz JS, Bouzada MC, Pereira AK, Lopes TJ, Paixão GM, et al. Clinical course of 822 children with prenatally detected nephrouropathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:444-51.
  77. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67:546-58.
  78. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, et al. Febrile urinary tract infections in young children: recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. *Acta Paediatr*. 2012;101:451-7.
  79. Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2006;10:1-154, iii-iv, xi-xiii.
  80. Ramage IJ, Chapman JP, Hollman AS, Elabassi M, McColl JH, Beattie TJ. Accuracy of clean-catch urine collection in infancy. *J Pediatr*. 1999;135:765-7.
  81. Aronson AS, Gustafson B, Svenningsen NW. Combined suprapubic aspiration and clean-voided urine examination in infants and children. *Acta Paediatr Scand*. 1973;62:396-400.
  82. Wald ER. To bag or not to bag. *J Pediatr*. 2005;147:418-20.
  83. McGillivray D, Mok E, Mulrooney E, Kramer MS. A head-to-head comparison: "clean-void" bag versus catheter urinalysis in the diagnosis of urinary tract infection in young children. *J Pediatr*. 2005;147:451-6.
  84. Buys H, Pead L, Hallett R, Maskell R. Suprapubic aspiration under ultrasound guidance in children with fever of undiagnosed cause. *BMJ*. 1994;308:690-2.
  85. Kramer MS, Tange SM, Drummond KN, Mills EL. Urine testing in young febrile children: a risk-benefit analysis. *J Pediatr*. 1994;125:6-13.
  86. Upadhyay J, McLorie GA, Bolduc S, Bagli DJ, Khoury AE, Farhat W. Natural history of neonatal reflux associated with prenatal hydronephrosis: long-term results of a prospective study. *J Urol*. 2003;169:1837-41.
  87. Kocer D, Sariguzel FM, Karakukcu C. Cutoff values for bacteria and leukocytes for urine sediment analyzer FUS200 in culture-positive urinary-tract infections. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74:414-7.
  88. Berry CS, Vander Brink BA, Koff SA, Alpert SA, Jayanthi VR. Is VUCG still indicated following the first episode of urinary tract infection in boys? *Urology*. 2012;80:1351-5.
  89. Deader R, Tiboni SG, Malone PS, Fairhurst J. Will the implementation of the 2007 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines on childhood urinary tract infection (UTI) in the UK miss significant urinary tract pathology? *BJU Int*. 2012;110:454-8.
  90. Pennesi M, L'Erario I, Travan L, Ventura A. Managing children under 36 months of age with febrile urinary tract infection: a new approach. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:611-5.
  91. Coulthard MG, Lambert HJ, Vernon SJ, Hunter EW, Keir MJ. Guidelines to identify abnormalities after childhood urinary tract infections: a prospective audit. *Arch Dis Child*. 2014;99:448-51.
  92. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med*. 2009;361:1748-59.
  93. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014;370:2367-76.
  94. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr*. 2007;151:581-4, 4 e1.
  95. Craig JC, Irwig L, Ford M, Willis NS, Howman-Giles RB, Uren RF, et al. Reliability of DMSA for the diagnosis of renal parenchymal abnormality in children. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:1610-6.
  96. Montini G, Rigon L, Zucchetto P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008;122:1064-71.
  97. Quirino IG, Silva JM, Diniz JS, Lima EM, Rocha AC, Simões e Silva AC, et al. Combined use of late phase dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy and ultrasound as first line screening after urinary tract infection in children. *J Urol*. 2011;185:258-63.
  98. Mantadakis E, Vouloumanou EK, Georgantzi GG, Tsalkidis A, Chatzimichael A, Falagas ME. Acute Tc-99m DMSA scan for identifying dilating vesicoureteral reflux in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128:e169-79.
  99. Liao YH, Lin CL, Wei CC, Tsai PP, Shen WC, Sung FC, et al. Subsequent cancer risk of children receiving post voiding cystourethrography: a nationwide population-based retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:885-91.
  100. Advanced Analytics Group of Pediatric Urology and ORC Personalized Medicine Group. Targeted Workup after initial febrile urinary tract infection: using a novel machine learning model to identify children most likely to benefit from voiding cystourethrography. *J Urol*. 2019;202:144-52.
  101. Schlager TA. Urinary tract infections in infants and children. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17:353-65, ix.
  102. Coulthard MG, Lambert HJ, Vernon SJ, Hunter EW, Keir MJ, Matthews JN. Does prompt treatment of urinary tract infection in preschool children prevent renal scarring: mixed retrospective and prospective audits. *Arch Dis Child*. 2014;99:342-7.
  103. Shaikh N, Mattoo TK, Keren R, Ivanova A, Cui G, Moxey-Mims M, et al. Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring. *JAMA Pediatr*. 2016;170:848-54.
  104. Hsiao AL, Chen L, Baker MD. Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57- to 180-day-old infants. *Pediatrics*. 2006;117:1695-701.
  105. Navarro M, Espinosa L, de las Heras JA, Garcia Meseguer MC, Pena MA, Larrauri M. Symptomatic urinary infection in infants less than 4 months old: outcome in 129 cases. *An Esp Pediatr*. 1984;21:564-72.

106. Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, Bergman DA, Takayama JI, Segal M, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA*. 2004;291:1203–12.
107. Hanson LA. *Esch. coli* infections in childhood. Significance of bacterial virulence and immune defence. *Arch Dis Child*. 1976;51:737–43.
108. Littlewood JM. 66 infants with urinary tract infection in first month of life. *Arch Dis Child*. 1972;47:218–26.
109. Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics*. 1999;103:e54.
110. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD003772.
111. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*. 1999;104:79–86.
112. Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol*. 2013;190:222–7.
113. Allen UD, MacDonald N, Fuite L, Chan F, Stephens D. Risk factors for resistance to “first-line” antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *CMAJ*. 1999;160:1436–40.
114. Reis AC, Santos SR, Souza SC, Saldanha MG, Pitanga TN, Oliveira RR. Ciprofloxacin resistance pattern among bacteria isolated from patients with community-acquired urinary tract infection. *Rev Inst Med Trop*. 2016;58:53.
115. Food and Drug Administration. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. 2018. [cited 22 Oct 2019]. Available from: <https://www.fda.gov/media/114192/download>.
116. European Medicines Agency. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends new restrictions on use following review of disabling and potentially long-lasting side effects. 2018. [cited 22 Oct 2019]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/fluoroquinolone-quinolone-antibiotics-prac-recommends-new-restrictions-use-following-review>.
117. Masson P, Matheson S, Webster AC, Craig JC. Meta-analyses in prevention and treatment of urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2009;23:355–85. Table of Contents.
118. Baskin MN, O’Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr*. 1992;120:22–7.
119. Lieu TA, Baskin MN, Schwartz JS, Fleisher GR. Clinical and cost-effectiveness of outpatient strategies for management of febrile infants. *Pediatrics*. 1992;89:1135–44.
120. Keren R, Chan E. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children. *Pediatrics*. 2002;109:E70–80.
121. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD003966.
122. Tran D, Muchant DG, Aronoff SC. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: a meta-analysis of 1279 patients. *J Pediatr*. 2001;139:93–9.
123. Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001:CD001534.
124. Lohr JA, Nunley DH, Howards SS, Ford RF. Prevention of recurrent urinary tract infections in girls. *Pediatrics*. 1977;59:562–5.
125. Smellie JM, Katz G, Gruneberg RN. Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary-tract infection. *Lancet*. 1978;2:175–8.
126. Gruneberg RN, Smellie JM, Leakey A, Atkin WS. Long-term low-dose co-trimoxazole in prophylaxis of childhood urinary tract infection: bacteriological aspects. *Br Med J*. 1976;2:206–8.
127. Smellie JM, Gruneberg RN, Leakey A, Atkin WS. Long-term low-dosage co-trimoxazole in the management of urinary tract infection in children. *J Antimicrob Chemother*. 1976;2:287–91.
128. Williams GJ, Wei L, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD001534.
129. Selekman RE, Shapiro DJ, Boscardin J, Williams G, Craig JC, Brandström P, et al. Uropathogen resistance and antibiotic prophylaxis: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;142.
130. Baumer JH, Jones RW. Urinary tract infection in children, National Institute for Health and Clinical Excellence. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2007;92:189–92.
131. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics*. 1997;100:228–32.
132. Brandstrom P, Hansson S. Long-term, low-dose prophylaxis against urinary tract infections in young children. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:425–32.
133. Gebäck C, Hansson S, Himmelmann A, Sandberg T, Sixt R, Jodal U. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in adult women with urinary tract infection in childhood. *J Hypertens*. 2014;32:1658–64.
134. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, Lins LE, Tidgren B, Winberg J. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ*. 1989;299:703–6.
135. Silva JM, Diniz JS, Silva AC, Azevedo MV, Pimenta MR, Oliveira EA. Predictive factors of chronic kidney disease in severe vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1285–92.
136. Silva JM, Santos Diniz JS, Marino VS, Lima EM, Cardoso LS, Vasconcelos MA, et al. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:981–8.
137. Simoes e Silva AC, Silva JM, Diniz JS, Pinheiro SV, Lima EM, Vasconcelos MA, et al. Risk of hypertension in primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:459–62.
138. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, Risdon RA, Bryant TN. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol*. 1998;12:727–36.
139. Martinell J, Claesson I, Lidin-Janson G, Jodal U. Urinary infection, reflux and renal scarring in females continuously followed for 13-38 years. *Pediatr Nephrol*. 1995;9:131–6.
140. Wennerstrom M, Hansson S, Hedner T, Himmelmann A, Jodal U. Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood. *J Hypertens*. 2000;18:485–91.
141. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:339–45.
142. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;126:1084–91.
143. Hannula A, Perhomaa M, Venhola M, Pokka T, Renko M, Uhari M. Long-term follow-up of patients after childhood urinary tract infection. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:1117–22.
144. Gebäck C, Hansson S, Martinell J, Sandberg T, Sixt R, Jodal U. Renal function in adult women with urinary tract infection in childhood. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:1493–9.