



## ARTIGO ORIGINAL

## Tratamento ambulatorial de crianças com infecção urinária complicada

### Treatment of pediatric outpatients with complicated urinary tract infections

Márcia M.C. Pahl<sup>1</sup>, Bernardo Ejzenberg<sup>2</sup>, Selma L.B. Ragazzi<sup>3</sup>, Beatriz M. Machado<sup>3</sup>, Carlos A. Pedra<sup>3</sup>, Evandro Baldacci<sup>4</sup>, Yassuhiko Okay<sup>5</sup>

#### Resumo

Em estudo aberto e prospectivo, avaliou-se, em crianças com infecção urinária (IU) complicada, a eficácia de esquema terapêutico ambulatorial com ceftriaxona, intramuscular, dose única diária - 50 a 70 mg/kg, durante 8 a 10 dias. Os pacientes, selecionados inicialmente, apresentavam pelo menos 2 dos seguintes critérios clínicos: idade inferior a 6 meses, sinais de toxemia, forte suspeita ou presença comprovada de alterações morfofuncionais das vias urinárias, dor lombar em maiores de 4 anos. Comprovou-se bacteriúria significativa em urocultura quantitativa em 40 pacientes (21 do sexo masculino, 19 do feminino), cuja idade variou de 15 dias a 6 anos e 9 meses com mediana de 3 meses. Radiologicamente, evidenciou-se refluxo vesicoureteral em 6 crianças, válvula de uretra posterior em 1 e bexiga neurogênica em 4. Os principais agentes bacterianos isolados foram *Escherichia coli* (30 pacientes), *Klebsiella* (4) e *Proteus* (4). O esquema antimicrobiano foi eficaz para 38 pacientes (95%), havendo falha em 1 caso e reinfeção sintomática em outro. Conclui-se que a terapêutica da IU complicada em crianças pode ser realizada ambulatorialmente com ceftriaxona intramuscular, sendo uma alternativa a hospitalização e a medicação endovenosa desses pacientes.

*J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(5):303-310: infecção urinária, pielonefrite, infecção urinária em lactentes e crianças, terapêutica, ceftriaxona.*

#### Abstract

In an open and prospective study involving outpatient children with complicated urinary tract infections (UTI), we evaluated the therapeutic efficacy of ceftriaxone administered intramuscularly, once-daily - 50 to 70mg/kg, during 8 to 10 days. Initially, the selected patients exhibited at least two of the following clinical criteria: age below 6 months, any degree of toxicity, fever, strong suspicion or proved abnormalities of their urinary tracts and lumbar pain in children older than 4 years. Significant bacteriuria was demonstrated by urine culture in 40 patients (21 boys, 19 girls), whose ages ranged from 15 days to 6 years 9 months (median 3 months). The radiological studies revealed vesicoureteral reflux in 6 patients, urethral posterior valve in 1, and neurogenic bladder in 4. The main causative agents were *Escherichia coli* isolated in 30 patients, *Klebsiella* (4) and *Proteus* (4). The treatment was found to be effective in 38 patients (95%). There was failure of treatment in 1 patient and a symptomatic reinfection in another one. It was concluded that children with complicated UTI could be treated alternatively by once daily ceftriaxone.

*J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(5):303-310: urinary infection, pyelonephritis, urinary infection in children, treatment, ceftriaxone.*

1. Médico Responsável pela Enfermaria da Divisão de Pediatria do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.
2. Doutor em Pediatria pela Faculdade de Medicina da USP, Coordenador Científico da Divisão de Pediatria do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.
3. Médico Assistente da Divisão de Pediatria do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.
4. Professor Associado do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
5. Professor Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Diretor da Divisão de Pediatria do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

Divisão de Pediatria do Hospital Universitário da Univ. de São Paulo. Este trabalho foi financiado por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A e conduzido independentemente pelos autores.

#### Introdução

A infecção urinária (IU) acomete cerca de 4% das crianças até os 12 anos de idade, preferencialmente meninas (3:1), e apresenta características benignas e bom prognóstico na maior parte dos casos<sup>1-3</sup>. Entretanto, uma parcela dessas infecções pode acometer os rins (pielonefrite aguda), originando quadro clínico mais significativo. Nessa circunstância, a IU pode ser foco de disseminação infecciosa sistêmica ou originar cicatrizes renais. Essas, a médio e longo prazo, podem levar à hipertensão arterial e/ou pielonefrite crônica<sup>4-5</sup>.

Embora a pielonefrite aguda possa ocorrer em qualquer faixa etária, lactentes, especialmente aqueles com menos de 6 meses de idade, são mais suscetíveis a desenvolvê-la<sup>6</sup>. Outro grupo de risco é o dos portadores de alterações morfofuncionais das vias urinárias, particularmente obstruções e refluxo vésico-ureteral, e aqueles com distúrbios miccionais<sup>7</sup>. Nos pacientes acima citados e naqueles com quadro clínico compatível com pielonefrite (dor lombar, febre e outras manifestações clínicas sistêmicas), a IU está associada a elevado risco de complicações e é denominada infecção urinária complicada<sup>8</sup>. Portanto, nessas crianças a IU deve ser tratada precocemente e com antimicrobiano eficaz, a fim de reduzir possíveis complicações renais e sistêmicas<sup>9,10</sup>.

A opção terapêutica na IU complicada deve privilegiar drogas bactericidas e com espectro de ação adequado aos agentes mais freqüentemente envolvidos<sup>9</sup>. Os medicamentos devem possibilitar excreção renal, total ou parcial, na sua forma ativa, além de alcançar boas concentrações no parênquima renal a fim de inibir o processo inflamatório. Admite-se que, pelo menos no início, a via de administração deva ser parenteral<sup>9,11</sup>. A antibioticoterapia endovenosa tem sido indicada aos pacientes com menos de 6 meses de idade por um período mínimo de 7 a 10 dias, pois nesta faixa etária a ocorrência de bacteremia concomitante é elevada (até 30% de positividade em hemoculturas). A internação hospitalar, nesses casos, torna-se obrigatória, e vários autores recomendam que mesmo crianças maiores com suspeita de IU complicada sejam hospitalizadas até o controle do processo infeccioso (72 a 96 horas)<sup>9</sup>.

O objetivo dos autores no presente estudo foi avaliar a eficácia da terapêutica ambulatorial em crianças com IU complicada, mantendo a administração de antimicrobiano por via parenteral. Para tanto, foi utilizada ceftriaxona, administrada por via intramuscular em dose única diária. O estudo, aberto e prospectivo, foi realizado no Pronto Atendimento Pediátrico (PA) do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP).

### Casuística e Metodologia

Constituem a casuística do presente estudo crianças com idade entre 15 dias e 12 anos com IU complicada que procuraram o setor de Pronto Atendimento do HU-USP no período de outubro de 1991 a março de 1994. Foram previamente definidos critérios de suspeita de IU complicada: constatação de algum grau de comprometimento do estado geral (inapetência, adinamia, vômitos ou irritabilidade), ausência de manifestações clínicas sugestivas de acometimento de vias aéreas ou de outros processos patológicos e exame radiográfico de tórax normal. Foram incluídos no protocolo apenas os pacientes com IU posteriormente comprovada em exame laboratorial e que preenchem, adicionalmente, pelo menos dois dos critérios abaixo descritos (que indicam IU complicada):

- a) crianças nos primeiros 6 meses de vida;
- b) sinais de toxemia (cianose, instabilidade hemodinâmica, gemência, hipoatividade ou hipotermia), excluídos os pacientes em estado de choque;
- c) febre (temperatura axilar maior ou igual a 38°C) por período superior a 48 horas;
- d) presença comprovada (em estudo radiológico prévio) ou forte suspeita de anormalidades anatômicas e/ou funcionais das vias urinárias. Foram considerados critérios de suspeita de alterações morfofuncionais das vias urinárias a presença de globo vesical palpável, lojas renais ocupadas, meningomielocele, síndrome da medula estirada (alterações conseqüentes de malformações que mantêm o cone medular preso a nível lombo-sacral) e/ou distúrbios miccionais (alterações do controle e freqüência da micção, da continuidade ou intensidade do jato urinário ou presença de esforço miccional)<sup>12</sup>;
- e) presença de dor na região lombar em crianças maiores de 4 anos de idade.

Para avaliar a ocorrência de infecção, foram coletadas amostras urinárias, preferencialmente através de punção supra-púbica (PSP) ou sondagem vesical (SV) nos menores de 1 ano de idade, desde que não houvesse impedimentos locais (distensão abdominal, dermatite de fraldas, balanopostites ou vulvovaginites). Nesses casos as amostras foram obtidas por saco plástico coletor após limpeza local com anti-séptico (Povidinea ou similar), seguida de lavagem com soro fisiológico. A assepsia e trocas do coletor foram feitas a cada 30 minutos, caso não houvesse micção antes desse período de tempo. Nas crianças maiores, a coleta se deu através de jato médio (JM), com auxílio de enfermeira especializada. As amostras foram cultivadas em meio de agar sangue e de Mac Conkey, e a sensibilidade das cepas isoladas foi determinada em discos de antibiograma pelo método de Kirby-Bauer<sup>13</sup>.

Foram considerados casos de IU quando o crescimento bacteriano em urocultura foi de pelo menos 1.000 colônias/ml (agente único) na urina coletada por PSP, 10.000 colônias/ml na coleta por SV e 100.000 colônias/ml quando a coleta se deu por saco coletor ou jato médio<sup>13</sup>. Nas crianças com amostras coletadas por saco coletor foram considerados casos de IU aqueles que além da bacteriúria (>100.000 colônias/ml), apresentaram também leucocitúria superior a 10.000 leucócitos/ml no exame do sedimento urinário.

Foram definidos os seguintes critérios de exclusão:

- 1) uso de antimicrobianos nas 72 horas anteriores ao início do tratamento;
- 2) agente etiológico isolado na urocultura resistente "in vitro" à ceftriaxona;
- 3) suspensão do tratamento antes do tempo mínimo previsto (8 dias);
- 4) não-realização das avaliações clínico-laboratoriais estabelecidas no protocolo.

A avaliação pré-tratamento para as crianças com suspeita de IU complicada compreendeu preenchimento de ficha clínica, coleta de material para realização de urocultura, exame do sedimento urinário e hemograma, além de hemocultura nos pacientes toxemiados. Sempre que houve indicação clínica, foi realizada coleta de líquido cefalorraquidiano.

Imediatamente após a coleta dos exames e o consentimento dos pais ou responsáveis, todos os pacientes receberam ceftriaxona, 50 a 80 mg/kg de peso corpóreo, em dose única, por via intramuscular (IM). Após algumas horas de observação e análise de resultados laboratoriais iniciais, os pacientes eram encaminhados para o domicílio, desde que suas condições assim o permitissem. Foram orientados retornos a cada 24 horas para administração de ceftriaxona IM durante 10 dias. O antibiótico foi prescrito por via endovenosa (EV) nos casos de instabilidade hemodinâmica. Aqueles pacientes que após 48 a 72 horas não tiveram IU comprovada através de urocultura foram excluídos do protocolo.

As avaliações clínicas foram feitas durante os três primeiros e no último dia do tratamento, além de 5 a 7 dias após o término do mesmo. Nessas ocasiões, procurou-se também detectar a presença de possíveis reações adversas à medicação.

Foram coletadas amostras urinárias e realizadas uroculturas e exame do sedimento urinário durante o tratamento (entre o terceiro e quinto dia de antibioticoterapia) e 5 a 10 dias após o término do mesmo.

Todos os pacientes foram submetidos a ultra-sonografia das vias urinárias na fase aguda da doença. Aqueles pacientes que não tinham anteriormente avaliação estrutural e/ou funcional das vias urinárias foram submetidos à uretrocistografia miccional (6 semanas após a resolução do quadro). Estudos urodinâmicos foram indicados quando houve suspeita clínica de bexiga neurogênica ou presença de distúrbios miccionais mantidos, apesar do tratamento da IU.

O critério de eficácia terapêutica baseou-se no desaparecimento dos sinais clínicos e sintomas, bem como na erradicação do patógeno causador da IU, compreendendo quatro possibilidades: sucesso terapêutico, recidiva, reinfeção ou falha terapêutica.

O *sucesso terapêutico* foi definido como a erradicação do agente causador da IU e desaparecimento dos sinais e sintomas durante e após o término do tratamento. Considerou-se *recidiva* de IU quando o agente inicialmente isolado não era encontrado na urocultura realizada durante o tratamento, mas reaparecia após o término do mesmo, enquanto que *reinfeção* foi definida quando se detectou patógeno diverso do inicial na urocultura feita após o término do tratamento. Foi considerada *falha terapêutica* quando o agente causador da IU persistiu na urocultura feita na vigência do tratamento.

O protocolo foi aprovado pelas Comissões de Ensino e Pesquisa e de Ética Médica do HU-USP.

## Resultados

Foram inicialmente incluídos no estudo 118 pacientes com suspeita de IU complicada, dos quais apenas 49 foram selecionados, com base nos critérios definidos pelo protocolo. Destes, 9 pacientes foram excluídos pelos seguintes motivos:

- Em 3 pacientes, o agente isolado na urocultura era resistente à ceftriaxona;
- 2 pacientes abandonaram o tratamento após a quarta dose. Nessa ocasião, a urocultura de controle estava negativa;
- 2 pacientes relataram, posteriormente, que haviam feito uso de medicação antimicrobiana 72 horas antes do início do tratamento. Ao darem entrada no hospital encontravam-se sintomáticos e tiveram IU comprovada;
- 2 pacientes não realizaram exames de controle após o término do tratamento, embora houvessem concluído o mesmo, ficando assintomáticos e com uroculturas negativas na vigência do tratamento;

Dos 40 pacientes que constituem a presente casuística, 21 são do sexo masculino (52,5%) e 19 do sexo feminino (47,5%), sendo 35 da raça branca, 4 da raça negra e 1 da amarela. A faixa etária variou de 15 dias a 6 anos e 9 meses, com idade média de  $10,7 \pm 17,5$  meses e mediana de 3 meses (Gráfico 1).

No exame clínico inicial, todos os pacientes apresentavam irritabilidade, inapetência e adinamia. Outros achados clínicos freqüentes foram toxemia, presente em 26 pacientes (60%), e febre, observada em 34 pacientes (85%), que se situava entre 38 e 39,8°C. Dos seis pacientes sem febre no momento do atendimento hospitalar, três tinham apenas um mês de idade (um havia apresentado febre no domicílio) e três apresentavam sinais de toxemia.

A coleta da amostra urinária inicial foi obtida por punção suprapúbica em 16 pacientes, saco coletor em 15, sonda vesical em 5 e jato médio em 4 casos.

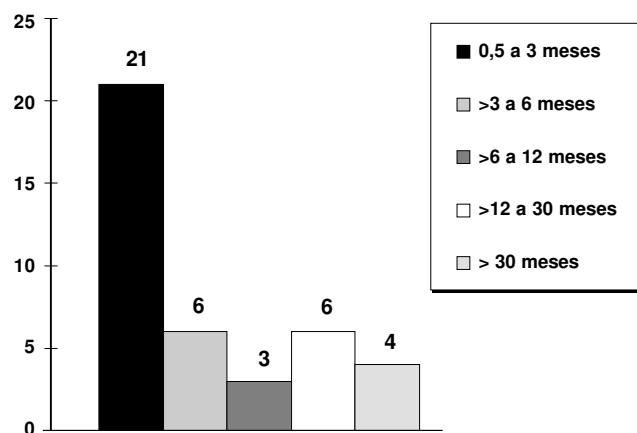


Gráfico 1 - Distribuição por faixa etária

A via de administração foi intramuscular (IM), em dose única diária, em 35 pacientes (87,5%). Em 5 casos, devido às condições clínicas de apresentação (toxemia intensa), a medicação foi inicialmente aplicada por via endovenosa durante 1 a 3 dias, também em dose única diária, e depois completada por via IM. Vinte e seis (65%) pacientes iniciaram e completaram o tratamento ambulatorialmente, e 14 crianças (35%) permaneceram em observação em leitos de retaguarda no PA por períodos que variaram de 6 horas a 3 dias (média de 28,6 horas).

A dosagem média de ceftriaxona utilizada foi de 60mg/kg/dia.

A duração do tratamento variou de 8 a 10 dias (média de 9,6±0,8).

Os agentes bacterianos isolados nas uroculturas estão listados na Tabela 1. Todos os agentes eram sensíveis à ceftriaxona "in vitro", de acordo com resultado de urocultura realizada antes do início do tratamento. Dois pacientes, um com urocultura inicial positiva para *Pseudomonas aeruginosa* e outro com *Klebsiella oxytoca*, apresentaram também hemoculturas positivas para essas bactérias.

**Tabela 1** - Achados bacteriológicos (iniciais e evolutivos) em 40 crianças com IU complicada

Bactéria	Pré-Tratamento	3º Dia de Tratamento	Pós-Tratamento
	(nº pacientes)		
<i>Escherichia coli</i>	30	0	0
<i>Klebsiella sp oxytoca</i>	3 1	0 1	0 1
<i>Citrobacter sp</i>	1	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	0
<i>Proteus sp mirabilis</i>	2 0	2 0	0 0
<i>Streptococcus faecalis</i>	0	0	2

Os resultados dos exames do sedimento urinário estão listados na Tabela 2. Foi detectada leucocitúria em 31 (91,2%) dos 34 pacientes. Em 6 pacientes, nos quais a coleta de urina se deu por punção supra-púbica, não se obteve quantidade suficiente para realização de exame do sedimento urinário. Em 2 dos 3 pacientes sem leucocitúria, a coleta de urina foi feita por punção suprapúbica, e no outro por sondagem vesical.

Dos 40 pacientes, 10 (25%) tinham alterações morfofuncionais das vias urinárias constatadas radiologicamente; destes, 5 receberam diagnóstico durante o estudo, e 5

**Tabela 2** - Leucocitúria (nº de células por ml de urina) em 40 pacientes com IU complicada

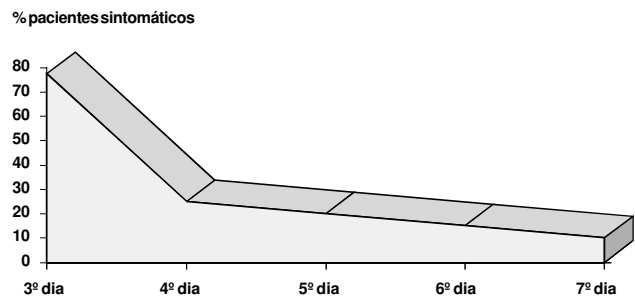
Leucocitúria	Nº de pacientes
> 10.000 - 20.000	5
> 20.000 - 50.000	4
> 50.000	22
Ausente	3
Não realizada	6
<b>Total</b>	<b>40</b>

anteriormente (4 com bexiga neurogênica e 1 com refluxo vesicoureteral - RVU). À uretrocistografia miccional, 6 crianças (15%) apresentavam RVU. Essa alteração estava presente bilateralmente em 4 crianças (5 rins com refluxo grau II e 3 com grau III), e unilateralmente em 2 (1 com RVU grau III à direita e outra grau IV à esquerda). Um dos pacientes tinha válvula de uretra posterior e 4 apresentavam bexiga neurogênica (1 com RVU).

Os sinais e sintomas regrediram após o quarto dia de tratamento em 90% dos pacientes (ver Gráfico 2). Em apenas um paciente, cuja urocultura permaneceu positiva no terceiro dia de tratamento, a febre persistiu até a suspensão do tratamento no quinto dia.

A evolução clínica dos 2 pacientes com reinfecção por *Streptococcus faecalis* (Tabela 2) foi diversa. Um permaneceu assintomático, e após 2 meses a urocultura se negativou sem o uso de qualquer outro antimicrobiano. O outro voltou a apresentar febre e sinais de toxemia, sendo internado para receber tratamento com vancomicina.

O esquema antimicrobiano foi considerado eficaz para 38 pacientes (95%); porém, um destes casos apresentou, no exame de controle pós-tratamento, reinfecção assintomática por bactéria resistente a ceftriaxona. Houve falha terapêutica em um caso (2,5%) e reinfecção sintomática por agente resistente à ceftriaxona em outro paciente.



**Gráfico 2** -Regressão da sintomatologia

Ocorreram dois tipos de reações adversas durante o uso da ceftriaxona - diarreia e monilíase - encontradas em 6 pacientes (15%). A diarreia, constatada entre o 5º e 6º dias de tratamento, foi pouco intensa em quatro pacientes e moderada em um, sendo utilizado neste caso soro reidratante por via oral. Dois dos pacientes com diarreia apresentaram também monilíase oral. Uma outra criança apresentou somente monilíase oral e perineal. As crianças com monilíase foram tratadas com nistatina por via oral. Em nenhum caso foi feita a interrupção do tratamento, e as reações adversas desapareceram após a suspensão do mesmo.

## Discussão

A terapêutica da IU complicada deve ser precoce, no sentido de impedir a possível disseminação da infecção e a instalação de lesão renal. Porém, o período de tempo entre a suspeita clínica da IU complicada e a confirmação laboratorial pode ser longo e, dessa forma, atrasar o início da terapêutica específica<sup>5</sup>. Exames laboratoriais rápidos e confiáveis, como a bacterioscopia de urina recentemente emitida, são desejáveis, porém, de difícil realização em serviços de urgência<sup>13</sup>. Outros exames, como o de sedimento urinário são pouco confiáveis<sup>14</sup>. Por isso, a literatura recomenda que a terapêutica seja iniciada nas crianças com suspeita clínica de IU complicada, particularmente nos lactentes, antes da confirmação diagnóstica<sup>15</sup>.

De acordo com esse posicionamento, os autores do presente estudo selecionaram os pacientes e iniciaram a terapêutica a partir de critérios clínicos antes da confirmação laboratorial de IU. Consideramos importante ressaltar esse aspecto devido a sua aplicabilidade no atendimento pediátrico de urgência. Foram valorizadas as alterações sistêmicas observadas em crianças sem doença reconhecível nas vias aéreas ou em outro local identificável (gastroenterites, celulites, etc.). Assim, selecionamos um grupo inicial com 118 casos em que 49 apresentaram IU. As crianças do grupo inicial correspondem apenas parcialmente àquelas que nós<sup>16</sup> e outros autores<sup>17</sup> estudamos em relação à febre do lactente jovem. A seleção de casos objetivou reconhecer crianças com provável IU (pois não havia outro foco identificado) e potencialmente complicada (repercussão sistêmica, sinais localizatórios, alterações morfo-funcionais de vias urinárias e faixa etária). Porém, outras infecções bacterianas significativas, como gastroenterites, osteomielites, bacteremias e infecções meníngeas, assim como doenças não bacterianas, podem estar presentes em crianças com o perfil que selecionamos. Dessa forma, observamos que os critérios utilizados na seleção de pacientes com suspeita de IU complicada foram adequados para 49 de 118 casos (41,5%).

O início da terapêutica nesse grupo, com medicação injetável, obedece aos critérios clínicos habituais para doenças infecciosas graves, quer haja ou não IU. Sob outro aspecto, é reconhecida a escassa manifestação clínica de

alguns casos de IU complicada, que possivelmente não foram incluídos na presente série.

Vários estudos realizados em pacientes adultos e pediátricos (incluindo neonatos) com infecções graves têm utilizado a ceftriaxona em dose única diária<sup>18</sup>. A maioria desses estudos refere-se a pacientes internados e portadores de celulites periorbitárias, sinusites, endocardites, meningites por *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus do grupo B*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli* e *Haemophilus influenzae*<sup>19</sup>. Alguns trabalhos foram realizados com os pacientes internados até o controle do processo infeccioso, cujo tratamento foi complementado ambulatorialmente<sup>20</sup>. Os resultados têm sido considerados satisfatórios.

Outra indicação do antibiótico tem sido feita para pequenos lactentes febris seguidos ambulatorialmente. O amplo espectro de ação antimicrobiana<sup>21,22</sup> da ceftriaxona foi fator favorável à sua utilização no presente estudo. As crianças do grupo inicial com suspeita de apresentarem IU complicada, mas não comprovada (69 casos), e aquelas excluídas do estudo<sup>9</sup> puderam contar com cobertura antimicrobiana adequada. Vários destes casos mantiveram a utilização do fármaco por indicação clínica, mesmo após a exclusão do presente protocolo.

Quanto à presente casuística, a mediana de idade, em torno de 3 meses, e a presença de 25% de pacientes portadores de alterações das vias urinárias, caracteriza esse grupo como sendo de risco para desenvolvimento de pielonefrite a partir de IU<sup>6,8</sup>.

Quanto ao perfil clínico observado, o sintoma mais encontrado nesse grupo foi a febre, que também pode estar presente em casos de IU não complicada<sup>23</sup>. Entretanto, a sua ocorrência em pacientes de baixa faixa etária ou em portadores de alterações estruturais ou funcionais das vias urinárias, presentes nesta casuística, deve ser valorizada como sinal de IU complicada<sup>2,6</sup>. A toxemia encontrada em 60% dos pacientes estudados também sugere acometimento pielonefrítico na vigência de IU. É interessante ressaltar que a literatura<sup>4-8</sup> define esses pacientes como tendo IU complicada, quando na verdade estamos frente a um risco elevado de complicações.

A terapêutica da IU deve utilizar antimicrobianos cujo espectro de ação apresente eficácia contra bacilos entéricos gram-negativos (*E.coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*)<sup>10</sup>.

Na presente casuística os agentes de IU (Tabela 1) foram os mesmos observados por outros autores<sup>24</sup>. Das 49 cepas bacterianas isoladas, apenas 3 não apresentaram sensibilidade à ceftriaxona. A sensibilidade dos bacilos entéricos e outras bactérias causadoras de IU à ceftriaxona varia de 90 a 100%<sup>21</sup>. Nesse estudo, a utilização da ceftriaxona em dose única diária permitiu o controle do quadro infeccioso em 38 dos 40 pacientes, havendo regressão dos sinais e sintomas após o quarto dia do tratamento em 90% dos casos.

A eficácia terapêutica do esquema antimicrobiano utilizado foi adequada (95%). Outros autores que utilizaram trimetoprim-sulfametoxazol, aminopenicilinas (ampicilina e amoxicilina) e cefalosporinas de primeira e segunda geração em casos de infecção urinária têm obtido resultados na faixa de 70 a 95% de eficácia<sup>25,26</sup>. Resultados terapêuticos favoráveis obtidos com a utilização de drogas injetáveis em crianças hospitalizadas situam-se entre 85 e 98%<sup>11,27</sup>. Embora não tenhamos constituído um grupo de controle para comparação, esses estudos realizados com crianças internadas por IU complicada podem ser cotejados à presente série, sendo os resultados terapêuticos semelhantes.

A farmacodinâmica da droga também tem aspectos favoráveis ao tratamento da IU complicada<sup>10</sup>. A longa meia-vida da ceftriaxona (6 a 9 horas) torna possível a sua administração a cada 24 horas<sup>28</sup>. Estudos farmacocinéticos com essa cefalosporina mostram que uma única dose de 1 grama EV em voluntários adultos proporciona pico médio de concentração sérica > 120mg/ml, caindo para valores de 4,6 a 13,2mg/ml ao fim de 24 horas. A mesma dose, via intramuscular, resulta em níveis séricos >80mg/ml, baixando para 7,8 a 14,9mg/ml em 24 horas. A injeção IM é mais lentamente absorvida, sendo o pico sérico alcançado 2 a 3 horas após a administração, enquanto que por via EV esse pico ocorre logo após o término da administração. No entanto, 2 a 3 horas após a administração, independentemente da via utilizada, as concentrações séricas são as mesmas e excedem em muito as concentrações inibitórias mínimas (CIM) para os agentes sensíveis à ceftriaxona<sup>28</sup>. Os níveis urinários alcançados também são muito superiores às CIM dos patógenos causadores de IU. A equivalência entre as vias EV e IM também é observada em crianças<sup>29</sup>. Estas características da ceftriaxona possibilitam o tratamento ambulatorial, com uso de medicação IM, de pacientes com infecções potencialmente graves, que requeiram hospitalização para infusão de antibióticos por via parenteral.

Quanto às reações adversas descritas com o uso da ceftriaxona, a maioria não é grave, é transitória e raramente requer suspensão da terapêutica<sup>21</sup>. Entre os efeitos colaterais mais freqüentemente relatados estão as reações gastrintestinais (2 a 3%), tais como diarreia, estomatites, náuseas ou vômitos. As reações de hipersensibilidade na forma de exantema ou prurido ocorrem em menos que 3% dos pacientes. A febre relacionada à droga tem sido muito pouco observada com o uso de ceftriaxona (0,4%), e as reações anafiláticas são extremamente raras. Os efeitos locais incluem flebite com a injeção endovenosa (menos que 1% e evitável com infusão lenta) e dor com a injeção intramuscular, que tem sido significativamente menos importante com o uso de lidocaína a 1% como diluente<sup>21</sup>. Têm sido descritas anormalidades hematológicas (eosinofilia, trombocitose, trombocitopenia e leucopenia), bem como alterações nos valores de enzimas hepáticas, todas alterações transitórias. Como a ceftriaxona é excretada

pela bile em largas quantidades, a possibilidade de colonização do intestino por organismos resistentes à ceftriaxona não é incomum. Assim, têm sido descritos supercrescimentos de *Candida albicans*, especialmente em recém-nascidos e lactentes, que apresentam mais freqüentemente infecções superficiais por esses agentes, requerendo terapêutica antimicrobiana local<sup>21</sup>.

Outras drogas de escolha para tratamento de IU são os aminoglicosídeos<sup>9</sup>, que embora tenham ótima atuação contra os bacilos entéricos gram-negativos e alcancem excelentes níveis terapêuticos, têm efeitos colaterais graves, mesmo quando utilizados em doses adequadas e por via intramuscular (IM)<sup>30</sup>. Quando empregados em portadores de doença renal, seu potencial nefrotóxico aumenta e há indicação de monitorização do nível sérico. A sua utilização endovenosa está associada ao alto grau de ototoxicidade, especialmente nos pacientes com menos de 6 meses de idade, podendo deixar seqüela auditiva permanente<sup>30</sup>. Uma alternativa menos satisfatória, do ponto de vista de espectro antibiótico, são as ampicilinas e cefalosporinas de primeira geração<sup>11</sup>, cuja utilização exige a administração de várias doses diárias, o que implica em acesso venoso prolongado. As cefalosporinas de segunda geração, embora tenham melhor espectro antimicrobiano<sup>31</sup>, também devem ser utilizadas por via endovenosa em várias doses diárias.

A hospitalização de crianças, particularmente de pequenos lactentes, pode ser necessária para observação, diagnóstico e início de terapêutica; porém, o reconhecimento do risco de infecção hospitalar, aliado ao agravo psicológico e custo financeiro, tem originado condutas que buscam restringir estas internações em tempo e número. Em 14 dos nossos casos (35%), houve necessidade de observação hospitalar por períodos de 6 horas a 3 dias (média de 26,8 horas). As crianças da presente série iniciaram a medicação precocemente e só foram dispensadas para prosseguimento da terapêutica ambulatorial quando as condições gerais estavam asseguradas. Frente a um tratamento com duração média de 9,6 dias, este período de observação foi reduzido. A possibilidade de utilização de um mesmo antimicrobiano, utilizado por via parenteral em aplicação única diária, foi fator decisivo para a alta hospitalar e continuidade da terapêutica no domicílio. A medicação, durante o período de seguimento ambulatorial, foi aplicada em nosso Serviço para certeza de cumprimento do protocolo, mas em condições clínicas habituais isso pode ser dispensável, desde que supervisionado o tratamento em intervalos pequenos e regulares.

Quanto às eventuais restrições ao uso da ceftriaxona, dos quatro pacientes portadores de bexiga neurogênica com IU, dois apresentaram, em urocultura controle (feita após a suspensão do tratamento), bactéria (*Streptococcus faecalis*) diferente da causadora da IU original e resistente à droga. A sintomatologia inicial, entretanto, havia regredido, o que nos levou a considerar a possibilidade de bacteriúria assintomática. Entretanto, uma das crianças

voltou a apresentar febre, leucocitúria e toxemia, sendo internada para receber vancomicina, caracterizando, portanto, uma falha no tratamento com ceftriaxona. Pacientes com bexiga neurogênica são em geral colonizados por vários patógenos<sup>12</sup>, e a seleção da flora, resultante do uso de antimicrobianos de amplo espectro, pode levar a superinfecções por agentes multirresistentes e mais agressivos<sup>12</sup>. Dessa forma, recomendamos atenção quanto ao uso terapêutico desses antimicrobianos nessas crianças.

As reações adversas encontradas, diarreia e monilíase oral e perineal, são as mesmas já descritas com a utilização de antimicrobianos de amplo espectro, especialmente cefalosporinas. Essas reações, com intensidade variando de leve a moderada, foram resolvidas com a utilização de medidas sintomáticas, não havendo necessidade de suspensão do tratamento. A dor e reações no local da aplicação IM foram mínimas, e aparentemente a dor não foi suficiente para impedir a mobilização dos membros, desaparecendo poucos minutos após a aplicação da medicação.

Os resultados desse estudo permitiram concluir que a terapêutica da IU complicada em crianças pode ser realizada ambulatorialmente com ceftriaxona por via IM. Isso implicou em vigilância rigorosa dos pacientes evolutivamente e constituiu uma alternativa à hospitalização dos mesmos. Em alguns casos de IU complicada, em que a hospitalização e medicação endovenosa estejam inicialmente indicadas, a seqüência da terapêutica pode, a critério médico, ser completada ambulatorialmente.

### Agradecimentos

Às enfermeiras Solange Abrocesi Ieruolino Souza e Aíldes Santos Pegonaro, pela colaboração durante a realização desse trabalho, e aos médicos assistentes do PA da Divisão de Pediatria do HU-USP.

### Referências bibliográficas

1. Winberg J, Anderson HJ, Bergström J et al. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1974; Suppl 252: 1-20.
2. Stull TL, Lipuma JJ. Epidemiology and natural history of urinary tract infection in children. *Medical Clinics of North America* 1991; 75: 287-297.
3. Pahl MMC, Kock VHK, Okay Y. Infecção urinária na criança. *Revisões Pediátricas - 5, Projeto Áries do Centro de Estudos Prof. Pedro de Alcântara*, 1991.
4. Winberg J. Progressive renal damage from infection with or without reflux (Commentary). *J Urol* 1992; 148:1733.
5. Roberts JA. Etiology and pathophysiology of pyelonephritis. *American J Kid Dis* 1991; XVIII (1): 1-9.
6. Berg UB & Johansson SB. Age as main determinant of renal functional damage in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1983; 58: 963.
7. White RHR. Vesicouretric reflux and renal scarring. *Arch Dis Child* 1989; 64: 407-12.
8. Conrad S, Busch R, Holand H. Complicated Urinary Tract Infection. *E Urol* 1991; 19, Suppl 10: 16.
9. Jones KV. Antimicrobial treatment of urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1990; 65: 327.
10. Benador D, Benador N, Shosman DO, Nusslé D, Mermillod B and Girardin E. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr* 1994; 124: 17-20.
11. Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Pediatric Nephrology* 1987; 1: 647-50.
12. Mund AR. The Prognosis of Neuropathic Bladder Disease in childhood. In: Brodehl J & Jachen HHE, eds. *Pediatric Nephrology: Proceedings of the sixth International Symposium of Pediatric Nephrology, Hannover, 1ª ed, New York: Springer-Verlag, 1984; 127-129.*
13. Machado BM, Pahl MMC, Betta SL, Ejzenberg B, Baldacci E, Okay Y. Análise dos Métodos Diagnósticos para Infecção Urinária. *Ped São Paulo* 1995; 17: 42-46.
14. Pahl MMC, Okay Y. Diagnóstico da Infecção Urinária na Criança. *Revista de Medicina* 1992; 72: 27-32.
15. Shortliffe LMD. The management of urinary tract infection in children without urinary tract abnormalities. *Urologic Clinics of North América* 1995; 22: 67-73.
16. Mukay LS, Ejzenberg B, Lotufo JP, et al. Febre no Lactente Jovem atendido em Serviço de Emergência: Aspectos Diagnósticos e Terapêuticos. *J pediatr (Rio J)* 1996.
17. Braskin 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.
18. Dagon R, Phillip M, Watemberg NM, Kassiss I. Outpatient treatment of serious community acquired pediatric infections using once daily intramuscular ceftriaxone. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 1080-4.
19. Bradley, JS. Once-Daily Ceftriaxone in the Outpatient Treatment of Paediatric Infections. *Chemother* 1991; 37 (Suppl 3): 3-6.
20. Farhat CK, Mimiça L, Bronchn OAG et al. Ceftriaxona em Meningites na Infância: Possibilidade de Tratamento Ambulatorial. *Rev Paul Pediatr* 1991; 9: 95-8.
21. Richards DM, Hell CR, Brogden NR et al. Ceftriaxone, a review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984; 27: 469-527.
22. Neu HC, Meropol NJ, Fu KP. Antibacterial activity of ceftriaxone and b-lactamase-stable cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19: 414.
23. Jakobsson B, Nolsted L, Svensson L, Söderlundh S, Berg U. 99Tcnetium-dimercaptosuccinic acid scan in the diagnosis of acute pyelonephritis in children: relation to clinical and radiological findings. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 328-334.
24. Sobel JD. Bacterial Etiologic Agents in the Pathogenesis of Urinary Tract Infection. *Medical Clinics of North America* 1991; 75: 253-273.
25. Winberg J, Bollgren I. Care of children with urinary tract infection. In: Asscher AW, ed. *The Management of Urinary Tract Infection. Oxford: The Medicine Publishing Foundation, 1980.*

26. Elo J. Treatment and prophylaxis of urinary tract infection in children. A retrospective study. *Drugs Exp Clin Res* 1983; 9: 357.
27. Steele RW, Kearns GL. Antimicrobial therapy for pediatric patients. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 1321-49.
28. Delsignore R, Baroni MC, Crottig, et al. Absolute Bioavailability of ceftriaxone after intramuscular administration to healthy volunteer. *Chemotherapy* 1983; 29: 157-162.
29. Bradley JS, Compojianis LS, Murray W E, et al. Pharmacokinetics and safety of intramuscular injection of concentrated ceftriaxone in children. *Clin Pharm* 1992; 11: 961-4.
30. Rubak LP. Drug Ototoxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26: 79-99.
31. Goldfarb J. New Antimicrobial Agents. *Pediatric Clinics of North America* 1995; 42: 717-735.

Endereço para Correspondência:

Dra. Márcia Melo Campos Pahl

Divisão de Pediatria do Hospital Universitário - USP

Av. Lineu Prestes, 2565 - São Paulo - CEP 05508-900

Telefone: (011) 818.7757 - Telefax: (011) 212.8004