

Aspectos clínicos e laboratoriais da infecção do trato urinário em lactentes jovens

Clinical and laboratory features of urinary tract infections in young infants

Autores

Denise Swei Lo¹

Larissa Rodrigues¹

Vera Hermina Kalika Koch²

Alfredo Elias Gilio¹

¹ Universidade de São Paulo, Hospital Universitário, Departamento de Pediatria, São Paulo, SP, Brasil.

² Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Instituto da Criança, Departamento de Pediatria,, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 22/05/2017.

Data de aprovação: 25/06/2017.

Correspondência para:

Denise Swei Lo.

E-mail: deswlo27@gmail.com

DOI: 10.1590/1678-4685-JBN-3602

RESUMO

Introdução: A infecção do trato urinário (ITU) é um quadro infeccioso grave mais frequente em lactentes jovens, cujos sinais e sintomas são frequentemente inespecíficos. **Objetivos:** Descrever aspectos clínicos, demográficos e laboratoriais de ITU em lactentes ≤ 3 meses. **Métodos:** Estudo transversal de ITU diagnosticada em lactentes ≤ 3 meses, em pronto-socorro geral de pediatria, entre 01/01/2010 a 31/12/2012. Diagnóstico de ITU definida como crescimento ≥ 50.000 unidades formadoras de colônia por mililitro de uropatógeno único, colhido por cateterismo vesical. Urina tipo I e urocultura foram pareadas dos grupos cultura-positiva e cultura-negativa para determinar a sensibilidade e especificidade de piúria e teste do nitrito para o diagnóstico de ITU. **Resultados:** Das 519 uroculturas colhidas, confirmou-se 65 casos de ITU (prevalência: 12,5%), com predomínio em meninos (77%). As etiologias mais frequentes foram *Escherichia coli* (56,9%), *Klebsiella pneumoniae* (18,5%) e *Enterococcus faecalis* (7,7%). Os sintomas mais frequentes foram febre (77,8%), irritabilidade (41,4%) e vômitos (25,4%). A temperatura mediana foi de 38,7°C. A sensibilidade do nitrito positivo foi de 30,8% (IC95%:19,9-43,4%), especificidade de 100% (IC95%:99,2-100%). Piúria ≥ 10.000 /mL apresentou sensibilidade de 87,7% (IC95%:77,2-94,5%), especificidade de 74,9% (IC95%:70,6-78,8%). A contagem mediana de leucócitos foi 13.150/mm³. A proteína C reativa foi normal em 30,5% dos casos. **Conclusões:** A proporção entre meninos e meninas para ITU foi de 3,3:1. Outros agentes além de *Escherichia coli* devem ser considerados no tratamento empírico. A febre foi a principal queixa. O nitrito positivo

ABSTRACT

Introduction: Urinary tract infection (UTI) is the most common serious bacterial infection in young infants. Signs and symptoms are often nonspecific. **Objectives:** To describe clinical, demographic and laboratory features of UTI in infants ≤ 3 months old. **Methods:** Cross-sectional study of infants ≤ 3 months old with UTI diagnosed in a pediatric emergency department, for the period 2010-2012. UTI was defined as $\geq 50,000$ colony-forming units per milliliter of a single uropathogen isolated from bladder catheterization. Paired urinalysis and urine culture from group culture-positive and group culture-negative were used to determine the sensitivity and specificity of pyuria and nitrite tests in detecting UTI. **Results:** Of 519 urine cultures collected, UTI was diagnosed in 65 cases (prevalence: 12.5%); with male predominance (77%). The most common etiologies were *Escherichia coli* (56.9%), *Klebsiella pneumoniae* (18.5%) and *Enterococcus faecalis* (7.7%). Frequent clinical manifestations were fever (77.8%), irritability (41.4%) and vomiting (25.4%). The median temperature was 38.7°C. The sensitivity of the nitrite test was 30.8% (95%CI:19.9-43.4%), specificity of 100% (95%CI:99.2-100%). Pyuria $\geq 10,000$ /mL had a sensitivity of 87.7% (95%CI:77.2-94.5%), specificity of 74.9% (95%CI:70.6 -78.8%). The median peripheral white blood cell count was 13,150/mm³; C-reactive protein levels were normal in 30.5% of cases. **Conclusions:** The male: female ratio for urinary tract infection was 3.3:1. Non-*Escherichia coli* etiologies should be considered in empirical treatment. Fever was the main symptom. Positive nitrite is highly

é altamente sugestivo de ITU mas tem baixa sensibilidade; enquanto que a piúria $\geq 10.000/\text{mL}$ revelou boa sensibilidade, porém baixa especificidade. Leucograma e proteína C reativa demonstraram pouca utilidade clínica para sugerir ITU.

Palavras-chave: infecções urinárias; urinálise; *Escherichia coli*; proteína C reativa; piúria; contagem de leucócitos.

suggestive of UTI but has low sensitivity; whereas pyuria $\geq 10,000/\text{mL}$ revealed good sensitivity, but low specificity. Peripheral white blood cell count and C-reactive protein concentration have limited usefulness to suggest UTI.

Keywords: urinary tract infections; urinalysis; *Escherichia coli*; C-Reactive protein; pyuria; leukocyte count.

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é descrita como a infecção bacteriana grave mais frequente em lactentes menores de 3 meses.¹⁻⁴ Em metanálise realizada por Shaikh N *et al.*,⁵ a prevalência de ITU em lactentes jovens febris foi de 7,5% em meninas; enquanto que em meninos variou de 2,4%, quando circuncidados, a 20,1%, quando não circuncidados. O grande desafio é que os sinais e sintomas nessa idade costumam ser inespecíficos.^{3,6} Conforme relatado, a febre é o principal sintoma, além de irritabilidade, letargia, vômito, diarreia, anorexia, icterícia e baixo ganho ponderal.^{3,6,7}

Lactentes jovens estão mais sujeitos a desenvolverem pielonefrite, especialmente se houver retardo no diagnóstico e na introdução da terapia antimicrobiana adequada.^{6,8-11} Há associação entre a demora no tratamento de ITU febril e maior chance de evolução com cicatriz renal.^{11,12} Esses casos, por sua vez, podem desenvolver sequelas como hipertensão arterial e insuficiência renal.¹³ Lactentes jovens, que estão em processo de amadurecimento imunológico, também estão especialmente sujeitos a desenvolver bacteremia associada à pielonefrite.¹⁴ O diagnóstico definitivo de ITU depende da comprovação de bacteriúria significativa no exame de urocultura quantitativa, o que pode demorar dias para o resultado final. Assim, o tratamento empírico deve ser instituído na suspeita de ITU, baseada em dados clínicos e alterações laboratoriais de urina tipo I e/ou bacterioscópico de urina. Alguns exames frequentemente solicitados para avaliar risco de infecção bacteriana em lactentes febris, como leucograma e proteína C reativa (PCR), parecem ter valor questionável para o diagnóstico presuntivo de pielonefrite; porém, faltam estudos em lactentes jovens.^{15,16} A Academia Americana de Pediatria, em suas recomendações para a abordagem da ITU, também excluiu lactentes menores de 2 meses.^{17,18}

Este estudo epidemiológico tem por objetivo descrever o quadro clínico e laboratorial de ITU em lactentes menores de 3 meses, provenientes de comunidade urbana. O conhecimento da prevalência de ITU nessa faixa etária, além dos principais sintomas clínicos e alterações laboratoriais de urina e sangue, auxilia na suspeita diagnóstica. A descrição dos principais agentes etiológicos e do perfil de sensibilidade antimicrobiana fornece subsídios para a melhor escolha terapêutica no nosso meio.

MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO E AMBIENTE

Estudo epidemiológico de corte transversal, conduzido no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, um hospital de nível secundário que atende a uma população de aproximadamente 500 mil habitantes da zona oeste de São Paulo. O ambiente da pesquisa foi no pronto-socorro de pediatria. O período de estudo foi entre 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012, quando foram atendidos 188.440 casos de crianças com idade entre 0 a 15 anos incompletos.

MÉTODOS LABORATORIAIS E DEFINIÇÃO DE ITU

A coleta de urina foi realizada por cateterismo vesical. A antisepsia foi realizada com clorexidina aquosa 1%. Após a coleta, a urina foi imediatamente encaminhada ao laboratório clínico do próprio hospital, onde as uroculturas foram cultivadas em meio ágar sangue e ágar MacConkey (Plastlabor®, Rio de Janeiro). A identificação e a sensibilidade das cepas isoladas foram determinadas pelo sistema Vitek (BioMérieux®). A ITU foi definida como urocultura quantitativa com crescimento de agente único ≥ 50.000 unidades formadoras de colônias (UFC)/mL na coleta por cateterismo vesical.

O teste do nitrito positivo foi obtido no exame químico de urina tipo I através da leitura por tira reagente (Multistix® 10 SG – Siemens) feita em equipamento semiautomatizado (Clinitek Advantus – Siemens), com a metodologia de espectrofotometria de reflectância luminosa. Para o exame do sedimento urinário, a concentração foi por centrifugação e análise em microscópio óptico comum em objetivas de 10x e 40x, observados e quantificados os leucócitos em Câmara de Neubauer.

POPULAÇÃO ESTUDADA E METODOLOGIA

Foram incluídos todos os lactentes jovens de 0 a 3 meses de idade que chegaram ao pronto-socorro e foram submetidos a coleta para exame de urocultura a critério médico. Levantamos os dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos prontuários de lactentes com ITU confirmada. Os dados demográficos pesquisados foram: sexo e idade. Os sinais e sintomas tabulados quanto à frequência foram: febre, temperatura máxima aferida, irritabilidade, vômitos, baixa ingesta alimentar, desidratação, baixo ganho ponderal, icterícia, constipação, diarreia e alteração urinária. Esses itens foram também expressos em porcentagem sobre o total de registros presentes nos prontuários. Os dados laboratoriais revistos foram: urina tipo I (quantificação de leucócitos urinários e teste do nitrito positivo), hemograma e proteína C reativa (PCR). A contagem total de leucócitos e a PCR foram descritas em mediana, valores mínimos e máximos. As bactérias identificadas na urocultura quantitativa foram expressas em número de episódios e porcentagem. Todos os episódios de ITU causados pelos diversos uropatógenos foram somados e avaliados quanto à sensibilidade aos antimicrobianos comumente utilizados.

Recuperamos a urina tipo I de lactentes jovens com ITU descartada pela urocultura nesse período para análise comparativa com o grupo ITU positiva. Foram aplicados o teste qui-quadrado e teste exato de Fisher para comparação dos grupos. Dessa forma, avaliou-se a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do corte de leucocitúria ≥ 10.000 leucócitos/mL da urina tipo I e do teste do nitrito positivo para o diagnóstico de ITU. Esses parâmetros foram expressos em intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Os critérios de exclusão foram: registros de identificação ou laboratoriais incompletos ou dupla coleta de exame do mesmo paciente no mesmo dia.

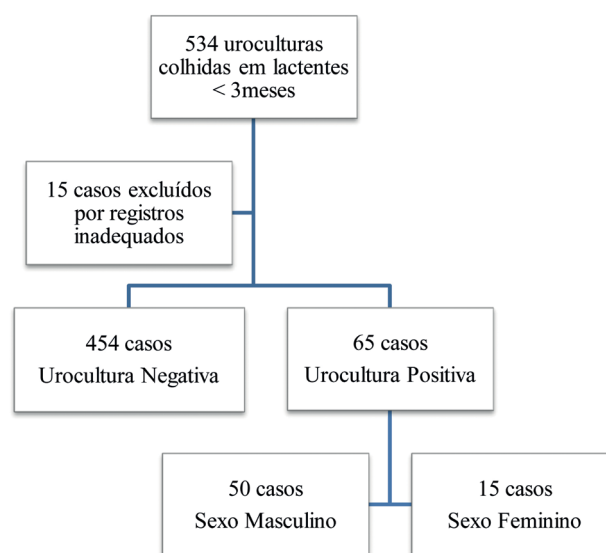
ÉTICA

Este estudo epidemiológico foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do próprio hospital, número de registro 622/05.

RESULTADOS

A Figura 1 ilustra a casuística do período de 3 anos de estudo. Foram colhidas 534 uroculturas de 501 lactentes com idade inferior a 3 meses com suspeita clínica de ITU. Destes, 470 lactentes foram submetidos a uma urocultura, 29 lactentes a duas uroculturas e 2 lactentes a três uroculturas; 15 casos foram excluídos por falhas nos registros de identificação e/ou registros laboratoriais. Dos 519 episódios estudados, houve 454 uroculturas negativas e 65 uroculturas positivas. Assim, o total de casos de ITU utilizados na análise estatística foi 65, correspondendo a 64 lactentes. Um paciente do sexo masculino apresentou 2 episódios de ITU por *E. coli* com intervalo de 19 dias.

Figura 1. Fluxograma da casuística.



A prevalência de ITU foi de 12,5%, com proporção de 3,3 meninos: 1 menina. Na Tabela 1 estão apresentadas as características clínicas e laboratoriais dos lactentes < 3 meses com ITU. Foi observado que a mediana da febre foi 38,7°C; sendo que 64,9% tiveram temperatura aferida abaixo de 39°C. Em relação aos exames laboratoriais subsidiários, o hemograma completo foi coletado em 60 casos e revelou mediana de contagem de leucócitos dentro dos valores de normalidade (13.150/mm³). A proteína C reativa (PCR) foi coletada em 36 casos e seu valor foi normal em 30,5% das amostras. Todos os 65 casos colheram

urina tipo I. Na comparação do grupo ITU positivo com o grupo ITU negativo, utilizando o teste qui-quadrado, o corte de piúria acima de 10.000 leucócitos/mL para ITU apresentou sensibilidade de 87,7% (IC 95%: 77,2%-94,5%), especificidade de 76,6% (IC 95%: 72,5%-80,5%), valor preditivo positivo (VPP) de 35,0% (IC 95%: 27,7%-42,8%) e valor preditivo negativo (VPN) de 97,7% (IC 95%: 95,6%-99,0%). Aplicando essa comparação ao teste do nitrito positivo, obteve-se sensibilidade de 30,8% (IC 95%: 19,9%-43,4%), especificidade de 100% (IC 95%: 99,2%-100%), VPP de 100% (IC 95%: 83,2%-100%) e VPN de 91,0% (IC 95%: 88,1%-93,3%). Não houve casos de ITU bacterêmica nos 63 casos em que foi feita hemocultura.

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE LACTENTES ABAIXO DE 3 MESES COM INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

Variável	
Sexo masculino	50 (76,9%)
Idade em meses ± DP, mediana	1,5 ± 0,7
Temperatura máxima da febre	39,5°C
Temperatura mediana ± DP	38,7°C ± 0,5°C
Leucócitos/mm ³ ± DP	13150 ± 5852
Leucogramas com leucócitos ≥ 15.000/mm ³	33,30%
PCR (mg/L), mediana	17,5
PCR < 5mg/L	30,5%
Leucócitos urinários > 10.000/mL	57 (87,7%)
Nitrito positivo	20 (30,8%)

DP: desvio padrão; PCR: proteína C reativa

Os sinais e sintomas encontrados estão descritos na Tabela 2. A porcentagem foi calculada sobre o total de registros de cada dado. A recuperação de cada informação foi possível entre 89,2 a 96,9% dos prontuários. Febre sem sinais localizatórios foi o principal sintoma, presente em 77,8% dos casos; seguida por irritabilidade (41,4%) e vômitos (25,4%). Em apenas 10,3% dos casos os pais ou responsáveis relataram alguma alteração urinária. Não houve nenhum caso com apresentação de icterícia.

Na Tabela 3 estão descritos os agentes etiológicos identificados na nossa população. *E. coli* foi o principal agente, responsável por 56,9% dos casos, seguido por *Klebsiella pneumoniae* (18,5%) e *Enterococcus faecalis* (7,7%). Dentre os 5 casos de ITU por *E. faecalis* (crianças com 8, 11, 19, 27 e 50 dias), 4 eram

TABELA 2 SINAIS E SINTOMAS DE LACTENTES ABAIXO DE 3 MESES COM INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

Sinais e sintomas	Nº casos/ Nº registros	%
Febre sem sinais localizatórios	49/63	77,8
Irritabilidade	24/58	41,4
Vômitos	15/59	25,4
Baixa ingesta alimentar	12/58	20,7
Desidratação clínica	11/58	19,0
Baixo ganho ponderal	8/58	13,8
Constipação	7/58	12,1
Diarreia	4/58	6,9
Alteração urinária	6/58	10,3

recém-nascidos. Esses uropatógenos encontrados apresentaram sensibilidade maior ou igual a 80% para: aminoglicosídeos (gentamicina: 80%, amicacina: 86,2%), cefalosporinas de terceira (cefotaxima: 84,6%, ceftazidima: 89,2%) e quarta geração (cefepime-87,7%). Todos *E. faecalis* foram sensíveis à ampicilina. Alguns uropatógenos mostraram-se de baixa sensibilidade aos antimicrobianos frequentemente utilizados para tratamento empírico de ITU em crianças maiores, como: cefalosporina de primeira geração (cefalotina-63,1%), sulfametoxazol-trimetoprima (60%) e amoxicilina-clavulanato (73,8%).

TABELA 3 AGENTES ETIOLÓGICOS DE LACTENTES ABAIXO DE 3 MESES COM INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

Agentes etiológicos	n	%
<i>Escherichia coli</i>	37	56,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	18,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	7,7
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	4,7
<i>Proteus mirabilis</i>	2	3,1
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	3,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1,5
<i>Raoultella planticola</i>	1	1,5
<i>Serratia marcescens</i>	1	1,5
<i>Pantoea spp</i>	1	1,5
Total	65	100

DISCUSSÃO

Este estudo contribui para o conhecimento clínico e laboratorial de ITU em lactentes com idade inferior a 3 meses, provenientes de comunidade urbana. Nesses lactentes jovens, encontramos alta

prevalência (12,5%) de ITU sobre o total das uroculturas solicitadas, com três vezes mais casos no sexo masculino, em concordância com estudos progressos.^{1,6,9,10,19,20} Febre sem sinais localizatórios foi a manifestação mais frequente, presente em 77,8% dos casos. Em concordância com trabalhos anteriores,^{15,21} os exames de hemograma e PCR demonstraram pouca utilidade clínica para o diagnóstico de ITU, pois a maioria dos leucogramas realizados mostrou-se dentro dos valores de referência, assim como 30,5% dos exames de PCR. A mediana de PCR encontrada foi inferior ao valor de 20 mg/L usado por alguns autores para sugerir diagnóstico de pielonefrite.^{15,21} Em relação ao exame de urina tipo I, também foi observado que o teste do nitrito positivo revelou alta especificidade e VPP; portanto, se na triagem inicial esse teste for positivo, preconiza-se o início imediato de terapia antimicrobiana após coleta da urocultura quantitativa. Entretanto, o teste do nitrito apresentou baixa sensibilidade e não deve ser utilizado como teste para descartar ITU. Por outro lado, o corte de leucocitúria $\geq 10.000/\text{mL}$ (equivalente a 10 leucócitos/ mm^3) para diagnóstico presuntivo de ITU revelou boa sensibilidade, porém baixa especificidade e VPP.^{21,22} Ou seja, na nossa casuística, o início de tratamento empírico com o corte de leucocitúria $\geq 10.000/\text{mL}$ levaria a tratamento desnecessário de 65,0% dos casos com esse resultado.

A suspeita clínica de ITU não se deve basear em queixas do aparelho urinário, presente em apenas 10,3% da nossa casuística, e nem febre alta, pois frequentemente é inferior a 39°C em 64,9% da nossa casuística. Nosso estudo está de acordo com trabalhos anteriores, que descrevem febre como o principal sintoma, cujo quadro clínico costuma ser inespecífico em lactentes jovens.^{1,3,6,7} Não houve nenhum caso de icterícia em nossa casuística, que foi uma apresentação relatada em estudos anteriores.^{7,23} Nessa faixa etária, alguns autores definem ITU como o crescimento ≥ 50.000 UFC/mL de um patógeno único ou ≥ 10.000 UFC/mL em associação à alteração de urina tipo I.^{3,24} Na faixa etária de 2 a 24 meses, a Academia Americana de Pediatria incluiu, para o diagnóstico de ITU, a associação de presença de urocultura quantitativa com crescimento ≥ 50.000 UFC/mL com bacteriúria e/ou leucocitúria.^{18,19} Na nossa casuística, 8 casos (12,3%) apresentaram leucocitúria inferior a 10.000/mL e teste do nitrito negativo, porém com presença de

urocultura quantitativa acima de 50.000 UFC/mL de bactéria única. Em todos esses casos, foi coletada urina com base em sintomas clínicos (febre, irritabilidade, vômito, anorexia, baixo ganho ponderal, desidratação ou alteração urinária); assim, não se pode afirmar que seja bacteriúria assintomática. Portanto, é importante a coleta simultânea de urina tipo I e urocultura por sondagem vesical em lactentes jovens. Essa recomendação está de acordo com o estudo realizado por Shaikh *et al.*,²⁵ que descreveram cerca de 10% de crianças com sintomas urinários e ITU confirmada em urocultura com leucocitúria normal em urina tipo I. Isso ocorre mais frequentemente nos casos de ITU por espécies de *Enterococcus*, *Klebsiella* e por *P. aeruginosa*; todos agentes importantes em lactentes jovens. Por outro lado, em casos com leucocitúria $\geq 10.000/\text{mL}$ na urina tipo I, o resultado de urocultura negativa também é importante para suspender eventual tratamento antimicrobiano iniciado.

E. coli foi o principal agente encontrado, responsável por 56,9% dos casos. Essa prevalência foi inferior à descrita em outros estudos dessa faixa etária (62%-88%),^{1,4,6,9,10,17} porém superior à prevalência de 41,7% encontrada por Chen *et al.*²³ em lactentes jovens com hiperbilirrubinemia secundária à ITU. Outros agentes que merecem ser considerados na terapia antimicrobiana empírica inicial são: *K. pneumoniae* (18,5%) e *E. faecalis* (7,7%). A escolha da melhor terapia antimicrobiana empírica deve levar em consideração o conhecimento atualizado da prevalência dos uropatógenos de cada idade, sexo e localidade.¹⁷ De acordo com o perfil de sensibilidade desses uropatógenos na nossa comunidade, considera-se apropriado iniciar terapia empírica com aminoglicosídeo (amicacina) ou cefalosporina de terceira geração, e considerar associação com ampicilina na presença de cocos Gram-positivos (*E. faecalis*), especialmente no neonato.

Este estudo teve por objetivo avaliar aspectos clínicos e laboratoriais iniciais de lactentes jovens; sem considerar a avaliação da evolução terapêutica e seguimento ambulatorial. É importante lembrar que ITU pode ser o primeiro sinal de que a criança seja portadora de anomalia congênita do rim e trato urinário.^{6,8,10} Devido à natureza retrospectiva deste estudo, não foi possível caracterizar precisamente a investigação por imagem de alterações anatômicas de vias urinárias desses casos. Também

não tivemos acesso à ultrassonografia antenatal dos lactentes para verificar diagnóstico progressivo de má-formações nefro-urológicas. Neste estudo não foi realizado bacterioscopia de urina, que poderia ser útil para definir o início do tratamento enquanto se aguarda o resultado da urocultura quantitativa.^{18,19} Não conseguimos precisar alguns dados clínicos, como uso recente de antimicrobiano, que pode alterar tanto a etiologia quanto a sensibilidade antimicrobiana encontrada.²⁶ Entretanto, a nossa casuística foi composta de lactentes previamente hígidos, trazidos por demanda espontânea de seus cuidadores em hospital geral de nível secundário. Portanto, acreditamos que seja um perfil etiológico representativo da comunidade urbana de São Paulo. A população brasileira é composta por uma mistura de raças, portanto não foi possível caracterizar se há maior prevalência de ITU na raça branca,⁵ Tampouco precisar a presença de postectomia, descrita como fator protetor de ITU no sexo masculino.⁵ Entretanto, como esse não é um procedimento habitual na nossa comunidade, provavelmente a prevalência de meninos postectomizados é desprezível.

Apesar das limitações de um estudo retrospectivo, este trabalho contribui para alertar a necessidade de investigação de ITU com urocultura quantitativa em lactentes jovens que apresentam quadros inespecíficos; além de não descartar o diagnóstico quando o leucograma e/ou PCR apresentam valor normal. Apesar de o *E. coli* ser o principal agente, na terapia empírica é fundamental considerar outras bactérias Gram-negativas como *K. pneumoniae* e cocos Gram-positivos como *E. faecalis*. Para aprofundar o conhecimento de ITU em lactentes jovens é importante desenvolver estudos prospectivos que considerem os fatores limitantes previamente citados, que avaliem os aspectos morfológicos de vias urinárias desses casos, resposta à terapia antimicrobiana e evolução futura.

REFERÊNCIAS

- 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(4):342-4.
- Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics*. 2001;108(2):311-6.
- Simões e Silva AC, Oliveira EA. Update on the approach of urinary tract infection in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:S2-10.
- Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz AM, Losada E, Pantell RH. The changing epidemiology of serious bacterial infections in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(6):595-9.
- Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(4):302-8.
- Sastre JBL, Aparicio AR, Cotallo GD, Colomer BF, Hernández MC, Grupo de Hospitales Castrillo. Urinary tract infection in the newborn: clinical and radio imaging studies. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1735-41.
- Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics*. 2002;109(5):846-51.
- 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(6):1232-5.
- Ismaili K, Lolín K, Damry N, Alexander M, Lepage P, Hall M. Febrile urinary tract infections in 0- to 3-month-old infants: A prospective follow-up study. *J Pediatr*. 2011;158(1):91-4.
- Lee JH, Lim H, Kim K, Yim HE, Yoo KH. Are the Clinical outcomes of Neonates and Infants Under 2 Months Old with Urinary Tract Infections Similar to those in Infants 2 to 12 Months Old? *Child Kidney Dis*. 2015;19(2):136-42.
- 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(9):848-54.
- Coulthard MG, Lambert HJ, Vernon SJ, Hunter EW, Keir MJ, Matthews JNS. Does prompt treatment of urinary tract infection in preschool children prevent renal scarring: mixed retrospective and prospective audits. *Arch Dis Child*. 2014;99(4):342-7.
- Jacobson SH, Eklöf 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.
- Bachur R, Caputo GL. Bacteremia and meningitis among infants with urinary tract infections. *Pediatr Emerg Care* 1995;11(5):280-4.
- Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeftang MMG. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;1:CD009185.
- Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, et al. Identification of Children and Adolescents at Risk for Renal Scarring After a First Urinary Tract Infection: A Meta-analysis With Individual Patient Data. *JAMA Pediatr*. 2014;168(10):893-900.
- Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and 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(3):595-610.
- Subcommittee on Urinary Tract Infection. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2-24 Months of Age. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20163026
- Lo DS, Shieh HH, Ragazzi SLB, Koch VHK, Martinez MB, Gilio AE. Community-acquired urinary tract infection: age and gender-dependent etiology. *J Bras Nefrol*. 2013;35(2):93-8.
- Ladomenou F, Bitsori M, Galanakis E. Incidence and morbidity of urinary tract infection in a prospective cohort of children. *Acta Paediatr*. 2015;104(7):e324-9.
- Lin DS, Huang SH, Lin CC, Tung YC, Huang TT, Chiu NC, et al. Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of Age. *Pediatrics*. 2000;105(2):e2.
- Glismeyer Eric W, Sheng P, Blaschke AJ, Kent Korgenski E, Wilkes J, Schunk JE, et al. Dipstick Screening for Urinary Tract Infection in Febrile Infants. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1121.

23. Chen HT, Jeng MJ, Soong WJ, Yang CF, Tsao PC, Lee YS, *et al.* Hyperbilirubinemia with urinary tract infection in infants younger than eight weeks old. *J Chinese Med Assoc.* 2011;74(4):159-63.
24. Schnadower D, Kuppermann N, Macias CG, Freedman SB, Baskin MN, Ishimine P, *et al.* Febrile infants with urinary tract infections at very low risk for adverse events and bacteremia. *Pediatrics.* 2010;126(6):1074-83.
25. Shaikh N, Shope TR, Hoberman A, Vigliotti A, Kurs-Lasky M, Martin JM. Association Between Uropathogen and Pyuria. *Pediatrics.* 2016; 138(1):e20160087
26. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton H V, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;352:i939.