



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOANA MARTA CARVALHO MIRANDA AUGUSTO ROQUE**

***PIELONEFRITE AGUDA: DIAGNÓSTICO E  
TRATAMENTO***  
**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR ARNALDO JOSÉ CASTRO FIGUEIREDO  
DR. PEDRO MIGUEL CORREIA SIMÕES**

**JANEIRO 2011**

**Índice**

PIELONEFRITE AGUDA: diagnóstico e tratamento .....	2
RESUMO: .....	2
ABSTRACT: .....	2
INTRODUÇÃO .....	4
MÉTODOS.....	5
RESULTADOS .....	5
DESENVOLVIMENTO .....	6
Diagnóstico de Pielonefrite Aguda.....	6
Tratamento de Pielonefrite Aguda.....	14
CONCLUSÃO .....	19
Agradecimentos .....	21
REFERÊNCIAS .....	22

## PIELONEFRITE AGUDA: diagnóstico e tratamento

### RESUMO:

*Objectivo:* Este artigo de revisão tem como objectivo fazer um resumo da evidência científica publicada nos últimos 5 anos relativa ao diagnóstico e tratamento de Pielonefrite Aguda, tanto em adultos como em crianças. A Pielonefrite Aguda é uma infecção relativamente comum que pode deixar lesões parenquimatosas irreversíveis ou levar à morte do doente e que, por outro lado, implica gastos hospitalares elevados. *Métodos:* Efectuou-se uma pesquisa de textos na PubMed, utilizando os termos Mesh “Acute”, “Pyelonephritis”, “diagnosis”, “therapy” e “radiography”, em diferentes combinações. *Resultados:* Foram encontrados 65 documentos na pesquisa efectuada. Dos 65 foram seleccionados 41 textos. Foram apenas seleccionados os artigos relacionados com a clínica e avaliação laboratorial, comparação de métodos imagiológicos na avaliação de Pielonefrite Aguda, comparação da eficácia de diferentes planos terapêuticos, tanto em adultos como em crianças. Escolheram-se alguns textos que incluíssem populações mais específicas, como diabéticos e grávidas. *Conclusão:* O diagnóstico de Pielonefrite Aguda, no adulto, baseia-se essencialmente na clínica e nos achados laboratoriais, estando indicada a realização de exames imagiológicos quando a doença é severa, em pacientes de risco ou quando não existe resposta à terapêutica. O diagnóstico na criança é feito com o recurso à cintigrafia com ácido dimercaptosuccínico marcado com Tecnécio-99m. Têm-se feito esforços no sentido de encontrar um meio diagnóstico menos invasivo. Não existe consentimento quanto à terapêutica mais eficaz. A escolha do antibiótico deve ser feita tendo em conta as características específicas da população em causa bem como o espectro de resistência aos antibióticos. Deve-se iniciar tratamento empírico o mais rápido possível. Actualmente, existe uma tendência progressiva para encurtar o tempo de tratamento de modo a evitar o desenvolvimento de novas resistências aos antibióticos. Sempre que possível, deve-se utilizar a via oral. Estudos estão a ser elaborados no sentido de esclarecer o papel dos anti-inflamatórios e imunomoduladores no tratamento da Pielonefrite Aguda.

### ABSTRACT:

*Aim:* The aim of this article is to review the scientific evidence published in the last 5 years, related to the diagnosis and treatment of Acute Pyelonephritis, both in children and adults. Acute Pyelonephritis is a relatively common disease which can leave irreversible parenchymatous lesions or even lead to the patient's death. On the other hand, it also implies great medical costs. *Methods:* A search was carried out on PubMed using the Mesh terms “acute”, “pyelonephritis”, “diagnosis”, “therapy” and “radiography” in different combinations. *Results:* A total of 65 documents were found. From those, 41 were selected. Inclusion criteria: articles focused on the clinical and laboratorial characteristics of Acute Pyelonephritis, comparison of different imagiological methods and different therapeutical approaches and their effectiveness,

both in the adult and pediatric populations; some studies, carried out on more specific populations, as diabetics and pregnant women, were also included. *Conclusion:* In adults, the diagnosis of Acute Pyelonephritis is mostly based on the clinical and laboratorial findings. Imagiology should be used in severe cases, in patients at greater risk or when there's no response to the antibiotic therapy. In children the diagnosis has to be supported by a Technetium-99m-labeled dimercaptosuccinic acid scan. Efforts are being made in order to find a less invasive diagnostic method. There is no consensus on the best therapeutical approach. Nevertheless, it is known that the antibiotic choice should take in to account the characteristics of each specific population and the bacterial resistance spectrum. An empirical treatment should be started as soon as possible. Nowadays, there is a growing tendency to shorten the antibiotic administration periods in order to prevent the development of new antibiotic resistances. Oral prescription should be used whenever possible. Some studies are currently being made regarding the role of anti-inflammatories and imunomodulators on the treatment of Acute Pyelonephritis.

**Palavras-chave:** *Pielonefrite Aguda; Diagnóstico; Tratamento; Imagiologia*

## INTRODUÇÃO

A Pielonefrite Aguda (PA) é uma infecção, bacteriana ou fúngica, do parênquima renal e sistema colector, relativamente comum e ocorrendo principalmente em mulheres sexualmente activas.<sup>9,18,20,26,29,32,38,41</sup> A incidência no sexo masculino começa a aumentar a partir dos 60 anos de idade, igualando-se por volta dos 85 anos, estando relacionado, na maioria dos casos, com patologia prostática.<sup>6</sup>



Imagem 1: Pielonefrite Aguda e patologia prostática no homem.

<http://www.drfernandoalmeida.com.br/blog/2008/07/22/infeccao-do-urinaria-cistite-e-pielonefrite/>

A infecção pode ser transmitida por duas vias: a via ascendente, mais comum, decorrente de infecções do tracto urinário inferior, sendo o principal agente etiológico a *Escherichia.coli*; e a via hematogénea, mais rara, acontecendo principalmente em indivíduos mais susceptíveis (toxicodependentes, pacientes com endocardite, etc.) havendo, neste grupo, uma maior incidência de bactérias gram positivas (ex: *Staphylococcus*).<sup>32,38</sup>



Imagem 2: *Escherichia coli*.  
<http://www.medicinageriatrica.com.br/2009/01/01/es-tudo-de-caso-pielonefrite/>

A PA pode ser classificada como não complicada/primária ou como complicada/secundária, de acordo com a ausência ou presença de factores de risco.<sup>29,32</sup>

Se o diagnóstico não for feito atempadamente, a PA pode evoluir para sépsis, abscesso renal, pielonefrite crónica e morte.<sup>18,32,33</sup> O principal risco de uma PA é o desenvolvimento de sequelas irreversíveis a longo prazo, como a formação de cicatriz renal nos locais prévios de inflamação. Pensa-se que esta cicatrização seja a responsável pelo desenvolvimento de hipertensão secundária, proteinúria, complicações futuras durante a gravidez e falência renal.<sup>1,2,3,5,10,30,34</sup> Estudos recentes mostram não haver relação entre a idade, presença de Refluxo Vesicoureteral (RVU) e o desenvolvimento de cicatriz.<sup>1,7,40</sup>

Doentes diabéticos têm uma maior predisposição para a infecção renal, o mesmo acontecendo com as grávidas, doentes cateterizados ou com história de instrumentação do aparelho urinário e imunodeprimidos. Estes doentes apresentam, também, uma maior incidência de complicações: abscesso renal, piodrose, pielonefrite enfisematosa, partos prematuros, entre outras.<sup>18,32</sup>

Por outro lado, a PA está relacionada com gastos hospitalares anuais elevados.<sup>15,26</sup> Segundo Kyuseok Kim *et al* (2008), é importante encontrar um consenso e implementar um protocolo institucional estandardizado para mulheres com PA, vistas no Serviço de Urgência (SU). Tal protocolo irá reduzir as taxas de admissão hospitalar e, conseqüentemente, reduzir os custos médicos.<sup>15</sup>

O objectivo deste artigo de revisão é o de fazer um apanhado dos textos escritos, nos últimos 5 anos, relativos ao diagnóstico e tratamento de Pielonefrite Aguda, tanto em adultos como em crianças, tendo em mente que esta infecção é comum, implica gastos hospitalares elevados, pode deixar lesões irreversíveis e é potencialmente fatal.

### MÉTODOS

Efectuou-se uma pesquisa de textos na PubMed, utilizando os termos Mesh “acute”, “pyelonephritis”, “diagnosis”, “therapy” e “radiography”, em diferentes combinações. Escolheram-se, apenas, documentos publicados entre 2005 e 2010, escritos em português, espanhol ou inglês. Foram encontrados 65 documentos na pesquisa efectuada. Dos 65, foram seleccionados 41 textos. No total, 24 textos foram excluídos da revisão por não se enquadrarem no seu objectivo: uns incidiam mais nas complicações da PA, outros incluíam estudos em rins com malformações anatómicas congénitas ou em rins de cadáver (para transplante) e outros foram efectuados em grupos populacionais demasiado restritos. Foram apenas seleccionados documentos relacionados com o tema proposto: clínica e avaliação laboratorial, comparação de

métodos imagiológicos na avaliação de PA, comparação da eficácia de diferentes planos terapêuticos, tanto em adultos como em crianças, fazendo referência a populações específicas como diabéticos, grávidas, cateterizados e doentes com obstrução urinária.

### RESULTADOS

Dos 41 artigos seleccionados, 28 eram estudos científicos, 4 correspondiam a relatos de caso/series de casos, 5 eram artigos de revisão e 4 artigos de opinião.

Tabela 1: Tipo de artigos seleccionados.

	Estudo científico	Relato de caso	Artigo de revisão	Artigo de opinião
41 artigos	28	4	5	4

Foram seleccionados 19 artigos referentes apenas ao diagnóstico de PA, 16 relativos apenas ao seu tratamento e 6 relativos ao diagnóstico e tratamento. Relativamente aos meios diagnósticos, 1 artigo era relativo à radiografia indirecta de radionuclídeos, 9 referiam-se a meios ecográficos, 4 à Ressonância Magnética (RMN), 5 à Tomografia Computorizada (TC), 3 a marcadores laboratoriais específicos (procalcitonina, proteína C reactiva, TNF $\alpha$  e N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminidase) e 5 eram referentes à cintigrafia renal com ácido dimercaptosuccínico marcado com Tecnécio-99m. Quanto ao tratamento, 13 artigos eram referentes à antibioterapia, 4 aos anti-inflamatórios e/ou imunomoduladores e 4 ao tratamento cirúrgico. Alguns artigos foram contados mais do que uma vez, por abordarem métodos diagnósticos e terapias diversas.

Dos 41 artigos seleccionados, 25 referiam-se apenas à população adulta e/ou adolescente, 12 apenas à população pediátrica e 2 a ambas; 12 eram apenas referentes a doentes do sexo feminino, 2 artigos abordavam apenas a PA durante a gravidez, 1 abordava a PA apenas em doentes diabéticos e 2 relatavam casos de Pielonefrite Enfisematosa (PE). Foram também incluídos dois estudos efectuados em animais: ratos albinos Wistar machos e coelhos brancos New Zealand machos.

## DESENVOLVIMENTO

### Diagnóstico de Pielonefrite Aguda

Relativamente ao diagnóstico de Pielonefrite Aguda, é importante dividir a população em dois grupos: pediátrico e adulto.

#### *População Adulta*

O diagnóstico de Pielonefrite Aguda no adulto baseia-se, essencialmente, na clínica e nos achados laboratoriais.<sup>6,20,28,31,32,38,41</sup> Exames imagiológicos são utilizados, principalmente, em casos de doença severa/complicada, quando não existe resposta à terapêutica nas primeiras 72 horas ou em doentes de risco: idosos, diabéticos, imunocomprometidos, transplantados e indivíduos sujeitos a terapêutica imunossupressora ou citotóxica.<sup>6,20,31,38,41</sup>

A Pielonefrite Aguda tem um largo espectro de apresentação. O diagnóstico é feito com base em sinais e sintomas de Infecção do Tracto Urinário (ITU) superior: febre (>38-38,5°C), calafrios, dor

lombar, náusea e vômito, tensão do ângulo costovertebral e sintomas de cistite (disúria, aumento da frequência miccional, urgência miccional ou dor suprapúbica).<sup>6,32,38</sup> Um terço dos doentes idosos não apresenta febre, sendo que 20% destes doentes tem como sintomas predominantes alterações gastrointestinais e pulmonares. Trinta por cento das mulheres com sintomas de cistite apresenta envolvimento do tracto urinário superior.<sup>32</sup> Há que ter especial atenção à PA num contexto de Serviço de Urgência (SU), já que a sua apresentação pode não ser típica, possivelmente devido ao tratamento anterior efectuado por médicos de família. Assim, lesões severas, multifocais ou bilaterais podem coexistir com febre baixa ou apirexia, ausência de sintomas do tracto urinário inferior (LUTS) e ausência de dor lombar.<sup>28</sup> De um modo geral, a confirmação do diagnóstico é feito pela análise da urina (sumária de urina II) e por urocultura positiva. Segundo a IDSA (Infectious Diseases Society of America), o diagnóstico é feito quando a urocultura apresenta, pelo menos, 10.000 CFU/mm<sup>3</sup>, em doente com sintomatologia sugestiva. Contagens inferiores (1000 – 9.999 CFU/mm<sup>3</sup>) são de preocupar em homens e mulheres grávidas.<sup>32</sup> Uroculturas negativas, em doentes com PA, estão relacionadas com a toma prévia de antibiótico ou com um processo obstrutivo completo.<sup>12,29,31</sup> A piúria está presente em quase todos os doentes com PA, sendo rapidamente detectada pelo teste rápido de urina (teste da leucócito-esterase e teste do nitrito). O teste rápido da urina pode ser positivo apenas para os nitritos ou apenas para os leucócitos. Contudo, o resultado positivo em ambos os testes é mais específico de ITU, mas menos sensível que cada teste isoladamente.<sup>32</sup> Segundo S.

Gordo Remartinez *et al*, num estudo retrospectivo espanhol (2008), a ausência de nitritos na urina torna menos provável a *E.coli* como agente etiológico tratando-se, com mais frequência, de uma infecção causada por *Enterococcus faecalis*, *Acinetobacter* spp. ou outros gram negativos.<sup>9</sup> A hematúria nem sempre está presente. As hemoculturas deverão apenas ser realizadas em caso de incerteza do diagnóstico, na suspeita de infecção por via hematogénea ou em pacientes imunodeprimidos.<sup>32</sup> O hemograma e a bioquímica sanguínea apresenta, na maioria dos casos, uma elevação da proteína C reactiva (PCR) e da velocidade de sedimentação (VS).<sup>38</sup> G.B.Piccoli concluiu, no seu estudo coorte (2006), que nenhum parâmetro clínico ou bioquímico se correlaciona com a severidade da lesão ou com o desenvolvimento de cicatriz renal.<sup>29</sup>

A imagiologia está indicada, nos adultos, em casos específicos. É consensualmente aceite que a ecografia clássica tem um valor limitado no diagnóstico de PA, tendo uma sensibilidade que varia entre os 11 e os 62%.<sup>6,20</sup> É um exame que pode deixar escapar alterações subtis em PA leves e severas, subestimando a severidade da infecção. Contudo, é ainda um exame frequentemente usado na avaliação destes doentes, sendo importante para excluir certas complicações, como abscessos, obstrução urinária ou pionefrose.<sup>6,38,41</sup>



Imagem 3: Ecografia renal num doente com febre sem foco e dor abdominal. Imagem hipocogénica no lobo inferior, sugestivo de nefronia. [http://www.doyma.es/revistas/ctl\\_servlet?\\_f=7064&ip=66.249.71.3&articuloId=13097366](http://www.doyma.es/revistas/ctl_servlet?_f=7064&ip=66.249.71.3&articuloId=13097366)

Este método tem como principais vantagens, o facto de não ser invasivo, ser rápido e barato e não implicar a exposição a radiação ionizante. Em contrapartida, é difícil de usar em pacientes obesos, que são cada vez mais frequentes.<sup>20</sup> Ecograficamente, a PA caracteriza-se pelo aumento do tamanho renal, hipocogenicidade nas zonas de edema renal, rarefacção do tecido adiposo perirenal e diminuição da diferenciação corticomedular.<sup>6,38</sup> Segundo o artigo de revisão de Luis García-Ferrer *et al* (2007), os achados ecográficos podem dividir-se em: casuais relacionados com PA, cujas características foram referidas anteriormente, e patológicos, que implicam alteração da terapêutica, tais como: uropatia obstrutiva, alterações anatómicas da via urinária, abscessos renais e pielonefrite enfisematosa. Este mesmo autor conclui que a percentagem de achados ecográficos numa PA se situa nos 38%, baixando para 11% se apenas forem considerados os achados patológicos sugestivos de PA complicada. Conclui, também, que em 89% das infecções não há alterações significativas na prova de imagem. Por outro lado, no estudo coorte

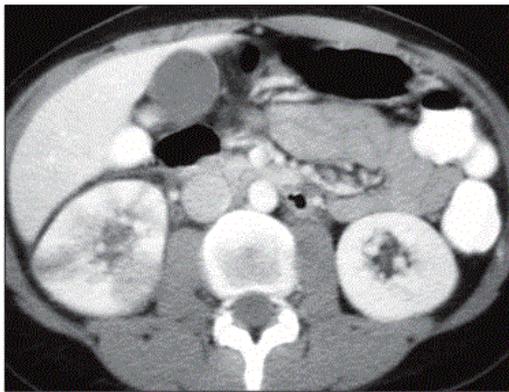
realizado por G.B. Piccoli *et al* (2006), a positividade da ecografia correlacionava-se, significativamente, com a presença de lesões severas e com evolução para cicatriz renal e 50% das lesões leves ou moderadas poderiam passar despercebidas.<sup>29</sup>

As grávidas com suspeita de PA deverão efectuar ecografia rotineiramente, pela potencial gravidade e transcendência das eventuais complicações, o mesmo acontecendo com os homens com sintomatologia sugestiva, já que neste grupo de doentes existe uma maior prevalência de alterações da via urinária.<sup>6</sup> Uma ITU com obstrução leva a um risco elevado de complicações sérias que podem culminar em urosépsis (mortalidade elevada). Estas obstruções são facilmente identificadas por ecografia, pelo que alguns autores recomendam a realização de ecografia de rotina a todos os doentes com ITU febril.<sup>18,25</sup>

O *eco-doppler* tem uma melhor sensibilidade para as lesões parenquimatosas, comparativamente à ecografia convencional, já que a maior parte destas lesões são isquémicas. Mais recentemente surgiu o *eco-power-doppler*, que acaba por ser melhor a definir a hipoperfusão renal.<sup>20,38</sup> Contudo, tem limitações na detecção de baixos fluxos ou de fluxo em pequenos vasos, deixando passar algumas lesões pielonefríticas.<sup>20</sup> Tal limitação foi ultrapassada com a utilização de novos agentes de contraste na ecografia. A ecografia com contraste aumentou consideravelmente a sensibilidade da ecografia no panorama da PA, apesar de continuar a ser inferior à TC com contraste.<sup>20</sup> Uma nova técnica ecográfica conhecida por *Cadence Contrast Pulse-sequence* (CPS/US), mais utilizada no estudo de massas hepáticas e renais, parece ter um valor importante na avaliação de

PA.<sup>20</sup> No estudo coorte realizado por Michael Mitterberger *et al* (2007), a CPS/US diagnosticou correctamente 98% dos doentes que apresentavam alterações parenquimatosas na TC, tendo concluído que estes dois métodos imagiológicos parecem ter sensibilidade e especificidade semelhantes na detecção de PA, mesmo em lesões parenquimatosas pequenas. Este autor e seus colegas sugerem que se use a TC apenas nos casos em que a CPS/US seja negativa diminuindo, deste modo, a exposição de muitos doentes a produtos de contraste e radiações. Estudos utilizando este método imagiológico deveriam ser realizados em grupos de crianças e mulheres grávidas, por apresentarem menor tolerância à exposição de radiações.<sup>20</sup>

Sabe-se, hoje em dia, que a TC é o melhor método imagiológico para a avaliação de lesões inflamatórias em rins com PA, tendo uma elevada sensibilidade. É superior à ecografia ou à Pielografia Intravenosa na detecção de lesões parenquimatosas focais, calcificações parenquimatosas, cálculos renais, formação de gás, hemorragia, colecções líquidas peri-renais, abscessos e na determinação da extensão da doença.<sup>20,38</sup> Geralmente realiza-se primeiro uma TC sem contraste e, apenas se esta for normal, se prossegue para TC com contraste.<sup>38</sup> Os achados típicos de PA na TC são: áreas de hipocaptação irradiando da papila para o córtex renal, correspondendo a áreas pouco ou nada funcionantes devido ao vasoespasm, obstrução tubular ou edema intersticial; aumento focal ou global do rim; aumento da espessura da fásia de Gerota; espessamento da parede pielo-calicial e edema parenquimatoso.<sup>38</sup>

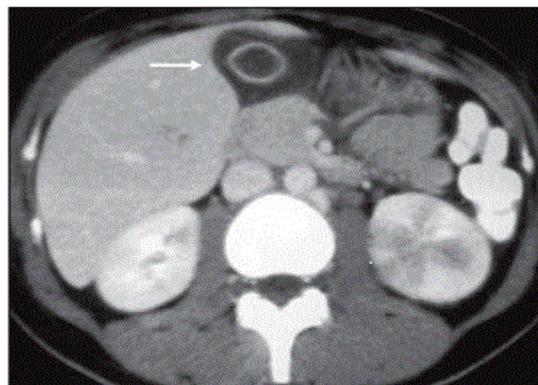


**Imagem 4:** Nefromegalia à direita, associada a nefrograma heterogêneo multifocal, num paciente com diagnóstico clínico e laboratorial de Pielonefrite Aguda. [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-39842007000500006&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-39842007000500006&script=sci_arttext)

Na TC com contraste a captação de imagem faz-se em duas fases: uma inicial ou corticomedular (20-40 seg. após injeção de contraste) e outra tardia, pielográfica ou excretora (>2 min. após injeção de contraste). Na PA, a fase inicial mostra zonas de hipodensidade em forma de cunha e diminuição da diferenciação corticomedular, que se torna mais evidente na fase seguinte. Por fim, a fase tardia é a que melhor evidencia as alterações parenquimatosas, podendo mostrar zonas de hipo e hiperdensidade alternadamente, paralelas ao eixo dos túbulos e ductos colectores – nefrograma estriado.<sup>38,41</sup> O nefrograma estriado não é específico de PA, podendo também ser encontrado em rins normais de doentes com desidratação grave ou após utilização de contraste pouco osmolar.<sup>38</sup>

De acordo com o estudo de revisão levado a cabo por Rivka Zissin *et al* (2006), para além das alterações imagiológicas renais, também podem ser encontradas manifestações sistêmicas, extra-renais que, apesar de inespecíficas, devem ser conhecidas pelos radiologistas de modo a poderem diagnosticar PA insuspeitas. A nível laboratorial, para além da leucocitose e do aumento da PCR e da

VS, pode também verificar-se: trombocitose (549.000-844.000/mm<sup>3</sup>), trombocitopenia, hipoalbuminémia (2,4-3,3 g/dL), elevação das enzimas hepáticas, hipocolesterolémia (75-130 mg/dL) e elevação da LDH. A TC pode mostrar também este tipo de alterações sistêmicas: aumento da espessura da parede da vesícula biliar (medida transversa  $\geq$  3mm), ascite, fígado congestivo e dilatação da veia cava inferior, com edema peri-portal, derrame pleural e espessamento dos septos interlobulares do pulmão. Estas manifestações sistêmicas, nomeadamente a hepatite não específica, segundo os autores, podem estar relacionadas com o estado de sépsis decorrente da PA.



**Imagem 5:** Espessamento da parede da vesícula biliar (seta) e pielonefrite aguda com aumento do rim esquerdo e nefrograma heterogêneo. Ao *follow up*, a parede da vesícula biliar apresentou-se fina, após resolução do quadro clínico de Pielonefrite. [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-39842007000500006&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-39842007000500006&script=sci_arttext)

À ecografia, primeiro exame que se realiza em caso de queixas abdominais e lombares, os rins apresentam-se normais na maioria dos episódios de PA. Como tal, a existência destas lesões extra-renais na ecografia deve fazer pensar em PA, pelo que os rins devem ser avaliados por TC, para pesquisa de lesões parenquimatosas concomitantes. Tal deverá evitar um diagnóstico incorrecto de outras patologias que cursem com estas mesmas alterações

extra-renais como, a título de exemplo, a colecistite aguda.<sup>41</sup>

A RMN é um exame que também permite avaliar uma PA. Tem como principais vantagens o facto de não usar radiação, ideal para grávidas com suspeita de infecção renal, e de não usar contraste iodado, sendo um bom exame para insuficientes renais. As alterações de sinal, durante o exame, reflectem as diferentes distribuições do edema no parênquima renal. Em T1 as lesões aparecem com baixo sinal e em T2 com sinal aumentado, mostrando também a perda da diferenciação corticomedular. As restantes alterações são semelhantes às encontradas na TC. A RMN é capaz de distinguir infecção aguda de cicatrizes crónicas. Para além disso, permite ver o sistema arterial e venoso, bem como a presença de líquido/níveis de fluido no sistema colector, fazendo o diagnóstico de piodenrose.<sup>38</sup>

Outros exames, como a Pielografia Intravenosa (PIV) e a Cintigrafia com DMSA marcado com TC99m, também podem ser utilizados. A PIV é um método pouco usado actualmente. Segundo H. Stunell *et al* (2006), apenas 25% destes exames serão positivos na presença de PA, pelo que não deverão ser usados nestes casos. A cintigrafia com DMSA é um método vulgarmente usado em crianças, mas pouco usado nos adultos, uma vez que a inflamação renal nos adultos raramente evolui para cicatriz renal, ao contrário do que acontece nas crianças. É um exame que dá pouca informação anatómica e que não permite a visualização do envolvimento das regiões peri-renais. Tem como principal vantagem, o facto de conseguir calcular a função renal diferencial, importante no caso de se estar a ponderar a realização de cirurgia.<sup>38</sup>

### População Pediátrica

Os parâmetros clínicos e laboratoriais não são específicos na diferenciação de crianças com PA e crianças com ITU inferior.<sup>2,12,37,40</sup> Os sintomas são inespecíficos, pelo que é importante suportar o diagnóstico com exames laboratoriais e imagiológicos.<sup>1</sup> Crianças com envolvimento renal estão em risco de desenvolver lesões renais permanentes – cicatrizes renais – que, por sua vez, podem causar: hipertensão arterial, proteinúria, hipostenúria, complicações durante uma gravidez futura e falência renal.<sup>1,2</sup> O método imagiológico *gold standard* para fazer o diagnóstico de PA em crianças é a Cintigrafia com DMSA marcado com Tc99m, sendo considerado o método mais sensível.<sup>1,2,12,40</sup> Uma cintigrafia anormal na fase aguda é, provavelmente, o melhor método para identificar a população em risco de desenvolver cicatriz renal.<sup>5</sup>

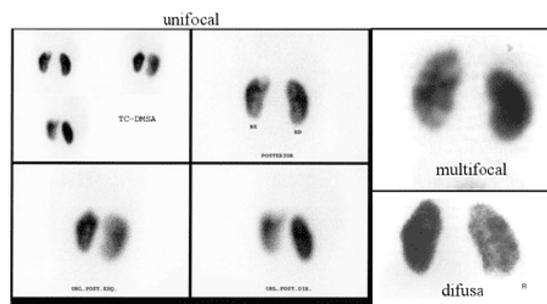


Imagem 6: diagnóstico e localização de Pielonefrite Aguda por cintigrafia renal de DMSA. [http://www.cardionuclear.com.br/conteudo/informacoes\\_cintilografia\\_renal.htm](http://www.cardionuclear.com.br/conteudo/informacoes_cintilografia_renal.htm)

Acredita-se, hoje em dia, que as crianças com menos de 5 anos de idade têm uma maior susceptibilidade para desenvolver cicatriz renal. Tal crença levou a que se seguissem diferentes abordagens à criança com suspeita de PA de acordo com as suas idades.<sup>1</sup> Desta forma, a partir dos 5 anos de idade o

método imagiológico utilizado passava a ser a ecografia renal. Contudo, no estudo prospectivo realizado por Neamatollah Atei *et al* (2005), ficou concluído que as crianças com idade superior a 5 anos também estão em risco de desenvolver lesões inflamatórias agudas do parênquima renal, inflamação esta que é evidenciada pela cintigrafia com DMSA marcado com Tc99m. A ecografia renal deixa passar um número significativo destas crianças em risco. Portanto, estes autores sugerem que todas as crianças hospitalizadas com ITU febril, independentemente da idade, beneficiam de investigação imagiológica com cintigrafia com DMSA, o que pode prevenir o desenvolvimento de lesões irreversíveis.<sup>1</sup> Gilda Donoso R. *et al* também concorda, dizendo que todas as crianças com PA são de risco e, portanto, todas beneficiam de medidas de prevenção e controlo.<sup>5</sup>

Pensa-se que o Refluxo Vesicoureteral (RVU) é um factor de risco para o desenvolvimento das cicatrizes, principalmente em crianças. Esta anomalia é encontrada em 85% das crianças durante ITUs febris. No estudo referido anteriormente, 71,4% dos rins com evidência de PA mostravam também evidência de RVU. Mas, 28,5% dos rins que se apresentavam normais na cintigrafia também mostravam sinais de RVU. Foi concluído que a maior parte das crianças com envolvimento do parênquima renal não tem RVU<sup>1</sup>, não havendo uma correlação significativa entre ambas. Conclusão semelhante foi obtida por Yu-Tai Wang *et al* (2004).

O desenvolvimento de cicatriz renal parece ser influenciado pela: idade, atraso no diagnóstico e presença de lesões parenquimatosas na fase aguda.<sup>29</sup> Segundo Naematollah Atei *et al* (2005), em 36-42%

dos casos de alterações parenquimatosas na fase aguda ocorre uma evolução para cicatriz. Os locais das cicatrizes correspondem, em todos os casos, aos locais das alterações parenquimatosas iniciais, o que confirma o papel da resposta inflamatória (libertação local de polimorfonucleares e metabolitos citotóxicos) no desenvolvimento destas cicatrizes.<sup>1</sup> Gilda Donoso R. *et al* (2006) verificou que 39% dos seus doentes tinha cicatriz renal 1 ano após o episódio infeccioso, mas não havendo qualquer relação com o sexo ou idade do doente. O estudo de G. B. Piccoli (2006) *et al* apresentou uma prevalência total de cicatriz renal a rondar os 29,3%. Neste mesmo estudo, concluiu-se que o tempo necessário para resolução ou estabilização imagiológica é de 15 dias e que para a resolução completa, com ou sem cicatriz, é necessário deixar passar cerca de 6 meses. O mesmo tempo é sugerido por Gilda Donoso R. *et al*. Este será, então, o tempo ideal para realizar o *follow up*. O mesmo autor concluiu também que a prevalência de cicatriz é maior nas lesões abcedadas (77,8%).

Relativamente à cintigrafia com DMSA marcado com Tc99m, este parece ser o melhor método na avaliação da presença de alterações do parênquima renal e na detecção da sua extensão, na fase aguda da PA, bem como na avaliação das lesões cicatriciais permanentes, em fase mais tardia. A captação de DMSA reflecte a função das células tubulares renais e é afectada tanto pelo fluxo sanguíneo intrarenal como pelo transporte tubular proximal. Alteração num destes parâmetros leva a uma menor captação de DMSA, a nível focal ou difuso. A PA induz isquémia focal por vasoconstricção cortical ou obstrução dos capilares peritubulares por

células inflamatórias.<sup>1,2</sup> Para além disso, as lesões tubulares, propriamente ditas, poderão ocorrer mais tarde, na fase de reperfusão sanguínea, devido à libertação de superóxido e radicais livres de oxigénio. São estas as causas das imagens de hipocaptação encontradas na cintigrafia, em casos de PA.<sup>1</sup>

Contudo, a cintigrafia com DMSA tem desvantagens: é caro, invasivo e implica uma carga de radiação.<sup>2,22,37,40</sup> O mesmo se passa com a TC com contraste, que recorre à sedação da criança e utiliza ainda maior dose de radiação.<sup>37</sup> De um modo geral, preferem-se métodos não invasivos, pelo que se tem feito um esforço para encontrar um método substitutivo. Yu-Tai Wang *et al* (2005) efectuaram um estudo em que compararam as alterações parenquimatosas vistas por ecografia convencional com o volume de DMSA em crianças com PA. Chegaram a algumas conclusões: a ecografia não é muito eficaz na detecção de inflamação leve; a ecografia é eficaz na detecção de lesão severa mas não consegue prever a formação de cicatriz; o volume inicial de DMSA correlaciona-se com a severidade da PA e com a formação posterior de cicatriz renal. Neste estudo, verificou-se também que o grupo que apresentou cicatriz renal no *follow up*, para além de incluir crianças mais velhas, estas tinham também tendência para ter níveis mais elevados de PCR (>70mg/L), de leucócitos e um maior volume de DMSA. Os autores, apesar de continuarem a considerar a cintigrafia com DMSA o método mais eficaz na detecção de rins em risco de cicatrização, afirmam que a ecografia associada aos valores de PCR também podem ter um certo valor predictivo. Assim, em doentes com PCR bastante elevada (>70mg/L) a ecografia pode ser

utilizada, se a cintigrafia renal não estiver disponível. A associação de ecografia com lesões sugestivas de PA, elevação da PCR e RVU de alto grau parece indicar inflamação severa e risco aumentado de cicatriz. Estes dados serão importantes, especialmente em zonas do mundo em que não existe acesso à cintigrafia com DMSA.<sup>40</sup> Outro estudo, realizado por Mitra Basiratnia *et al* (2006), comparou a cintigrafia com a ecografia *power-doppler* (PDU). A cintigrafia detectou 39 zonas afectadas em 22 rins doentes, enquanto a PDU detectou apenas 26 destas 39 zonas. Desta forma, concluiu-se que este método, apesar de ter potencial para identificar crianças com PA, não é capaz de substituir a cintigrafia, que continua a ser *gold standard*.<sup>2</sup> Madj *et al* chega à mesma conclusão, considerando que a PDU tem uma menor sensibilidade e um maior número de falsos positivos devido aos artefactos causados pelas costelas, gás intestinal e movimentos respiratórios.<sup>2,37</sup> Pelo contrário, Rushton *et al* afirma que, em alguns casos, a PDU pode revelar alterações que ainda são invisíveis na cintigrafia.<sup>2</sup> Aggeliki Stogianni *et al* (2007) fizeram um estudo semelhante em 74 recém-nascidos e crianças, com idades compreendidas entre 1 mês e meio e 13 anos. Um total de 147 rins foi avaliado, tanto por PDU como por cintigrafia com DMSA marcado com Tc99m. A PDU detectou 101 rins normais e 46 rins doentes, enquanto que a cintigrafia detectou 105 rins normais e 42 rins doentes. Deste modo, a PDU identificou, correctamente, 90 rins normais dos 105 identificados pela cintigrafia (especificidade: 85,7%) e 31 rins com PA dos 42 identificados pela cintigrafia (sensibilidade: 73,8%). A PDU mostrou um valor predictivo positivo de 67,4% e

um valor predictivo negativo de 89,1%. Houve, portanto, um bom nível de concordância entre os dois métodos, tendo a cintigrafia uma maior sensibilidade para detectar lesões múltiplas. Os autores afirmam também que a experiência do radiologista é importante na diferenciação das verdadeiras lesões das imagens criadas pelos artefactos. O aumento da experiência virá, nos próximos anos, aumentar o valor predictivo deste exame. Apesar da discrepância de resultados entre estudos, a maioria dos investigadores encoraja o uso de PDU na detecção precoce de PA devido à sua relação custo-benefício e perfil de segurança. Poderá ser particularmente importante em crianças com menos de 3 meses de idade, em que a cintigrafia com DMSA é desaconselhada devido à imaturidade do córtex renal e dos riscos associados à radiação. Deste modo, podem-se diminuir o número de cintigrafias realizadas, sempre que uma PDU sugestiva esteja associada a uma clínica também ela sugestiva.<sup>37</sup>

Têm-se procurado outros marcadores que possam ser utilizados no diagnóstico de PA bem como na determinação da sua gravidade e possível evolução para lesões irreversíveis. A procalcitonina foi descrita como um potencial marcador de infecção bacteriana.<sup>12</sup> Ayfer G. Güven *et al* (2006) fez um estudo prospectivo que tinha como principal objectivo avaliar o valor diagnóstico das medições plasmáticas de procalcitonina (PCT), comparando-as com outros parâmetros clínicos e laboratoriais, em crianças com PA documentada por cintigrafia. Este estudo chegou a várias conclusões: a elevação da temperatura corporal não é um bom método para identificar crianças com envolvimento do parênquima renal; o número de leucócitos

nem sempre se correlaciona com a severidade da ITU; não há relação entre os níveis de PCR e a positividade da cintigrafia (apesar de se saber que nas ITUs febris os seus valores são geralmente muito elevados); durante episódios de infecção bacteriana severa, os níveis de PCT podem variar entre os 20 e os 2000 ng/mL. Foi documentado que um aumento de PCT ocorre por volta das 12 horas após o início da infecção, mantendo-se elevado durante, mais ou menos, 10 dias (semi-vida de 22,5h). Uma boa correlação entre o aumento de PCT e PA foi documentada em vários estudos. Contudo, um número não negligenciável de crianças com uma cintigrafia positiva apresentava níveis de PCT abaixo dos valores de referência (PCT > 0,5 ng/mL). Neste estudo, pacientes com PCT > 2ng/mL tinham todos uma cintigrafia sugestiva de PA, correspondendo a uma sensibilidade de 100% e um valor predictivo negativo também de 100%. Assim, a probabilidade de PA aumentou de 34% para 92% quando os valores de referência da PCT aumentaram de 0,5 ng/mL para 2ng/mL. Portanto, quanto maiores os valores de PCT, maior o valor predictivo de PA. Deste modo, sem nunca esquecer que a cintigrafia é o método mais fiável, a medição da PCT plasmática pode ajudar na decisão de hospitalização, na escolha da via e duração do tratamento antimicrobiano, pode alertar o médico para a investigação de factores de risco, podendo poupar algumas crianças a estudos parcialmente invasivos e demorados. Os níveis de PCT podem, apesar de tudo, não estar associados à formação posterior de cicatriz renal. Os autores sugerem que mais estudos deverão ser feitos neste campo, com um número adequado de pacientes.<sup>12</sup>

Masoumeh Mohkam *et al* (2008/2009) realizou dois estudos: um deles tentando avaliar o valor diagnóstico de enzimas como a N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase (NAG) na PA e, o outro, avaliando a importância de mediadores inflamatórios, como o TNF $\alpha$ , no diagnóstico de PA. A NAG é uma enzima presente nas células do túbulo contornado proximal. A sua excreção urinária está aumentada em situações de lesão e disfunção renal devido a inflamação e nefrotoxicidade. Poderá, então, ser um método de fácil execução e não invasivo na detecção e *follow up* de condições que afetem a função das células deste túbulo. Estudos prévios documentaram que a excreção urinária de NAG era significativamente superior em pacientes com ITU do tracto superior do que com ITU inferior, tanto em crianças como em adultos.<sup>22</sup> Este estudo mostrou que não houve correlação entre os níveis de NAG e a idade, sexo, peso, VS, PCR, leucócitos urinários e plasmáticos, resultado das cintigrafias com DMSA ou RVU. Os autores afirmam que a medição da excreção urinária de NAG pode ser considerado como um critério adicional no diagnóstico de ITUs superiores, mas estudos mais abrangentes ainda deverão ser feitos. Por outro lado, supõe-se que certas citocinas pró-inflamatórias, como o TNF $\alpha$  e a IL1, estejam aumentadas na urina durante ITUs. A resposta rápida à infecção bacteriana depende de células residentes e de factores imunes inatos como macrófagos e granulócitos. Durante a PA ocorre um aumento das concentrações, urinária e plasmática, de citocinas e factores de crescimento estimuladores de colónias de granulócitos. TNF $\alpha$  e células dendríticas são rapidamente recrutadas para a bexiga durante uma ITU. Neste

estudo, o ratio TNF $\alpha$ /creatinina foi calculado, de modo a ajustar os valores deste mediador inflamatório à função renal. Este ratio mostrou-se elevado antes do tratamento e baixou após tratamento empírico. Este ratio teve uma sensibilidade de 91% na detecção de PA. Contudo, um estudo levado a cabo por Olszyna e seus colaboradores e outro estudo realizado por Kim e seus colegas tiveram resultados diferentes: a concentração de TNF $\alpha$  na urina e no plasma estava abaixo do limite de detecção na maioria dos doentes, tanto no grupo controlo como no grupo com PA, não havendo diferenças significativas entre os dois grupos. Existe, portanto, uma grande discrepância de resultados, pelo que se sugere que se façam estudos mais alargados.<sup>21</sup>

## Tratamento de Pielonefrite Aguda

### Os antibióticos

Na fase aguda de uma PA existe o risco da formação de abscessos ou da instalação de um quadro de sépsis. A longo prazo, o principal risco é, como já dito anteriormente, o desenvolvimento de cicatriz renal nos locais de infecção.<sup>6,23</sup> Contudo, visto que a PA é essencialmente uma doença dos jovens, há pouca informação a longo prazo, pelo que não existe uma explicação definitiva para o efeito patogénico das cicatrizes.<sup>23,28</sup> Deste modo, este efeito negativo é apenas uma assumpção baseada no “senso comum” clínico e ainda não existe evidência suficiente que permita escolher um tratamento que impeça o aparecimento de cicatriz.<sup>30</sup> De qualquer modo, após um primeiro episódio de PA, a percentagem de

aparecimento de cicatriz renal varia entre os 5 e os 60%.<sup>3,34</sup> Esta grande variabilidade deve-se à heterogeneidade das populações em estudo e à dificuldade em diferenciar cicatriz renal induzida por PA das que ocorrem por displasia renal congênita associada a anormalidades do tracto urinário.<sup>3</sup>

Não existe ainda um consenso quanto à terapêutica adequada para uma PA. O tratamento costuma ser diferente em adultos e crianças. Neste último grupo, é essencial demonstrar o envolvimento do parênquima renal, sendo o principal objectivo do tratamento impedir a cicatrização. Nas crianças é, então, efectuado um *follow up* imagiológico.<sup>30</sup> Sem tratamento, a lesão da p lviz e do parênquima renal evolui para sépsis, podendo culminar na morte do doente. É importante iniciar um tratamento empírico quanto antes. Sabe-se que a mortalidade de PA associada a sépsis atinge os 10-20%. O tratamento também é diferente entre uma PA não complicada e uma PA complicada. Nas PA complicadas, há que tratar a causa, enquanto nas não complicadas se recorre ao antibiótico,   hidrata o e ao descanso. Segundo a IDSA (Infectious Diseases Society of America) recomenda-se, para o tratamento de uma PA leve, uma Fluoroquinolona oral tendo como alternativa, em caso de resistência, o Trimetoprim+Sulfametoxazol (TMP/SMX). Se a doença for mais severa, necessitando hospitaliza o, pode ser dado: Fluoroquinolona IV; Aminoglicosídeo e/ou Ampicilina. A dura o do tratamento deverá ser de 7 dias por via IV, seguido de 1 a 2 semanas por via oral.<sup>18</sup> A Ampicilina e o TMP/SMX eram considerados os antibióticos de primeira linha, mas tem-se verificado um aumento gradual das resistências a estes antibióticos.<sup>18</sup> Os

uropatógenos mant m baixas resistências às Fluoroquinolonas (1-3%), sendo fármacos que são bem absorvidos pelo tracto gastrointestinal e têm uma excelente penetrância no tecido renal. Deste modo, são os fármacos geralmente aconselhados para tratamento empírico.<sup>9,32</sup>

O ponto-chave do tratamento está na compreensão das características actuais da comunidade em causa, sendo essencial entender o espectro bacteriano causal e o perfil das resistências antibióticas nessa mesma comunidade.<sup>18</sup> As Fluoroquinolonas, como a Ciprofloxacina e a Levofloxacina, excretadas pelo rim, são frequentemente prescritas nos casos de ITUs. Estes dois fármacos ret m a sua actividade contra a maioria dos uropatógenos mais comuns.<sup>27</sup> Devemo-nos lembrar que o sistema urinário tem parâmetros farmacológicos únicos devido às elevadas concentra es de antimicrobianos que são eliminadas pela urina.<sup>23</sup> A escolha do antibiótico depende da ecologia bacteriana, podendo variar de país para país.<sup>3</sup>

O tratamento inicial é sempre empírico, recorrendo-se a um antibiótico de largo espectro contra o agente microbiano mais provável (geralmente, *E.coli*), tendo em conta o seu perfil de sensibilidade nas comunidades específicas ou nos locais em que a infec o foi adquirida. Relativamente à dura o da terapêutica, tem-se verificado uma tendência progressiva para passar de cursos mais longos para cursos mais curtos. Sempre que possível, o tratamento deverá ser efectuado em ambulatório, preferindo-se a via oral.<sup>30</sup> Sabe-se que o tratamento oral em ambulatório é eficaz em 90% dos pacientes com PA não complicada, que sejam capazes de tolerar a via oral, que tenham um suporte social adequado, que

cumpram o plano terapêutico e que regressem ao hospital para o *follow up*. Em PA complicadas ou sempre que não haja resposta ao tratamento, o tratamento deve ser realizado no hospital. Outra forma de abordagem é a de iniciar o tratamento no hospital, por via IV, passando para a via oral, em ambulatório, assim que possível.<sup>32</sup> Ao longo dos anos, tem-se verificado um aumento da incidência de E.coli resistentes aos antibióticos mais utilizados, em determinadas áreas geográficas. É importante arranjar estratégias que reduzam o desenvolvimento destas estirpes resistentes, ao mesmo tempo que se mantém a eficácia do antibiótico. O encurtamento do tempo de tratamento pode ser uma dessas estratégias, uma vez que permite uma menor exposição do patógeno ao antibiótico.<sup>27</sup> A metanálise realizada por Kleoniki G. *et al* (2008) não encontrou diferenças significativas, no que toca à eficácia e segurança, entre cursos longos (14-42 dias) e curtos (7-14 dias) de antibioterapia no tratamento de PA. A diminuição do tempo de tratamento diminui a pressão selectiva nos patógenos o que permite um menor risco de aparecimento de estirpes resistentes o que, em última instância, irá diminuir os custos hospitalares decorrentes dos internamentos. O facto destes regimes serem também eficazes permite que esta estratégia não incorra no aumento das recorrências ou recaídas não aumentando, portanto, a mortalidade.<sup>17</sup>

Estudos clínicos documentaram que um regime de Levofloxacina 250 mg i.d. durante 10 dias é eficaz.<sup>23</sup> Este fármaco é dose dependente e o seu perfil de segurança e tolerabilidade permite a administração de doses maiores.<sup>27</sup> Lindsay Nicolle *et al* (2007), baseando-se no facto de que Levofloxacina em maior dose

(750mg), durante um menor período de tempo (5 dias) é igualmente eficaz nas infecções respiratórias, pretendeu demonstrar que o mesmo regime poderia ser utilizado em mulheres com PA não complicada. Neste estudo, concluiu-se que a farmacocinética e a farmacodinâmica da Levofloxacina 750mg, nestes doentes, foi excelente. Elevadas concentrações plasmáticas e urinárias foram conseguidas, mesmo em pacientes com vômitos persistentes. Os autores consideram que um curso curto de um antibiótico com boa farmacocinética e farmacodinâmica é tão eficaz quanto cursos longos do mesmo antibiótico. O mesmo tentou demonstrar Janet Peterson *et al* (2008) quando comparou 5 doses de Levofloxacina 750mg durante 5 dias, com 20 doses de Ciprofloxacina 500mg durante 10 dias. Ficou concluído que os dois regimes são eficazes no tratamento de PA e ITUs complicadas. Os autores obtiveram ainda outros resultados: houve uma maior percentagem de patógenos sensíveis à Levofloxacina comparativamente com a sensibilidade à Ciprofloxacina (93,8% vs 88,8%), sendo que todos os organismos resistentes à Levofloxacina também eram resistentes à Ciprofloxacina; a taxa de erradicação de patógenos resistentes foi significativamente menor nos indivíduos cateterizados do que nos não cateterizados e, nos cateterizados, a Levofloxacina foi mais eficaz, talvez pelos maiores níveis deste fármaco na urina; os efeitos adversos mais comuns dos dois antibióticos incluíram náuseas, diarreia e cefaleias. Neste mesmo estudo, verificou-se um aumento da incidência de gram positivos (isolados em 7,3% das PA e 14,5% das ITUs complicadas), o que pode ser explicado pelo facto de cerca de 40% dos doentes ter uma idade superior a 65 anos.

Deste modo, os autores concluem que, independentemente da causa, o tratamento eficaz de PA e ITUs complicadas deve incluir um antibiótico eficaz tanto para gram negativos (os mais frequentes) como gram positivos.

François Bouissou *et al* (2007) comparou o tratamento IV de curta e longa duração em crianças com um 1º episódio de PA. Para tal, usaram um regime inicial de Netilmicina (7mg/kg) IV durante 2 dias e Ceftriaxone (50mg/kg IV) durante 3 dias seguido de 5 dias de um antibiótico por via oral, escolhido de acordo com as sensibilidades do organismo. O grupo controlo manteve a administração de Ceftriaxone IV durante mais 5 dias em vez de passar para tratamento por via oral. Este estudo prospectivo, randomizado e multicêntrico demonstrou que a incidência de lesão renal permanente era semelhante nos dois grupos, o que nos indica que será seguro passar, assim que possível, do tratamento IV para tratamento por via oral.

### *Os anti-inflamatórios e imunomoduladores*

As bactérias infectantes induzem uma resposta inflamatória local e sistémica. Leucócitos, fibroblastos, células endoteliais e epiteliais induzem a libertação de citocinas: IL1, IL6 e IL8. Esta resposta inflamatória, para além de promover a morte das bactérias, é também responsável pela lesão renal através da acção dessas mesmas citocinas, de enzimas lizossómicas, metabolitos do ácido araquidónico e radicais livres de oxigénio.<sup>10,34</sup> Segundo Mostafa Sharifian *et al* (2008), a cicatriz renal resulta mais da resposta inflamatória do que da presença contínua de microrganismos no tracto

urinário. Neste estudo, uma terapêutica combinada de um antibiótico e Dexametasona (glucocorticoide) diminuiu significativamente a concentração urinária de citocinas durante a fase aguda de PA, diminuindo o risco de sequelas a longo prazo. Conclusão semelhante foi obtida por Sadik Görür *et al* no seu estudo em ratos Wistar albinos machos (2008), em que a administração de Rolipram (inibidor da fosfodiesterase 4) teve um efeito protector sobre o tecido renal, diminuindo os eventos oxidativos induzidos pelas bactérias. Evangelos J. *et al* (2005) também concluiu que a Claritromicina IV, um imunomodulador potente, inibidor do factor de transcrição de citocinas pró-inflamatórias, é promissora no tratamento de sépsis induzida por *E.coli*.<sup>8</sup>

Raramente uma Insuficiência Renal Aguda (IRA) está associada à PA. Tal acontece, geralmente, em casos de gravidez, rim único, cateterização permanente, estados imunodeprimidos e toma de anti-inflamatórios não esteróides (AINES).<sup>14</sup> Em alguns casos, mesmo após toma adequada de antibióticos, instala-se um quadro de IRA. Achados ecográficos e microscópicos descobriram que o infiltrado inflamatório tem um papel central no desenvolvimento de IRA secundária a PA. Portanto, a adição de um anti-inflamatório (Prednisolona) ao regime terapêutico deverá ser considerada se houver persistência de IR secundária à PA apenas com a toma do antibiótico.<sup>35</sup>

### *Considerações especiais*

A Diabetes mellitus é a doença sistémica mais comum em doentes com PA, estando presente em 29,3% dos casos

de PA complicada. Existe, nos diabéticos, uma maior predisposição às ITUs: neuropatia com estase urinária, microangiopatia, disfunção leucocitária e necessidade de instrumentação urinária frequente.<sup>18</sup> Está associada a um maior risco de bacteriemia e a uma prevalência duas vezes maior de bacteriúria do que nos indivíduos não diabéticos. De um modo geral, a PA é cinco vezes mais frequente no diabético.<sup>16,18</sup> Idosos diabéticos internados apresentam maiores taxas de mortalidade. As características clínicas e microbiológicas do diabético com PA são um pouco diferentes: geralmente a febre aparece mais tarde, existe uma maior frequência de desenvolvimento de complicações sérias (choque séptico, pielonefrite enfisematosa, abscessos renais e peri-renais e necrose papilar) o que leva a uma hospitalização mais prolongada. A *E.coli* continua a ser a causa mais frequente de PA nos diabéticos, havendo no entanto uma maior frequência de outros agentes etiológicos como, por exemplo, *Candida* spp.<sup>16,18</sup> Nos doentes diabéticos, para além do tratamento com antibiótico, é essencial um controlo rigoroso da glicemia, com antidiabéticos orais ou insulina, aconselhamento nutricional e redução do peso.<sup>4</sup>

A Pielonefrite Enfisematosa (PE) é uma forma pouco comum de infecção renal necrotizante, potencialmente fatal (mortalidade de 50%), apresentando-se preferencialmente em doentes diabéticos (90%), causada por bactérias produtoras de gás ou fungos (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas* spp, *Clostridium* spp, *Candida* spp e outros fungos – polimicrobianas em 20% dos casos). Dez por cento dos casos não estão relacionados com a Diabetes, tendo outras

causas: nefrolitíase, carcinoma de células de transição, etc.<sup>19,38</sup> As lesões podem ocorrer no parênquima renal, sistema colector, espaços peri-renal e retroperitoneal e, mais raramente, no sistema vascular. Geralmente é unilateral mas, em 10% dos casos, é bilateral. Não é possível distinguir clinicamente uma PA normal de uma PE, o que pode levar a um atraso no diagnóstico. Há que suspeitar sempre que existam imagens sugestivas da presença de ar no abdómen e sempre que doentes diabéticos mantenham doença severa e refractária ao tratamento convencional. Nestes doentes, pode-se tentar inicialmente uma abordagem médica, que pode ser curativa em alguns casos. Contudo, assim que se verifique instabilidade hemodinâmica, deverá optar-se pelo tratamento invasivo: drenagem percutânea ou nefrectomia.<sup>19</sup>

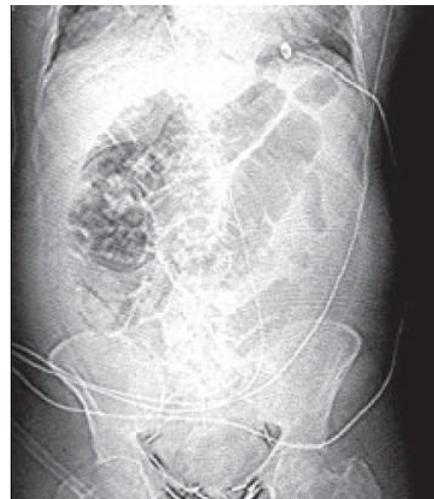


Imagem 7: Imagem de radiografia abdominal, mostrando uma hipertransparência na região do rim direito. Sugestivo de Pielonefrite Enfisematosa. <http://medicinadurgenza.webnode.com/products/ff1/>

Em casos de ITU com obstrução, ocorre um aumento da pressão intrapélvica com refluxo de urina infectada. Como tal, é obrigatória a desobstrução rápida e a administração de um antibiótico de largo espectro.<sup>18</sup>

A possibilidade de bacteriúria, em doentes cateterizados, aumenta 3-10% por dia. Após 1 mês de cateterização, é detectada bacteriúria na maioria dos doentes, que pode ser assintomática. Nestes doentes é importante manter um sistema fechado e remover o cateter o quanto antes.<sup>18</sup>

A PA complica cerca de 1-2% das gestações, sendo uma das complicações médicas mais comuns da gravidez.<sup>11,13</sup> Considera-se que a PA é uma infecção da gravidez avançada e do puerpério, já que cerca de 90% ocorrem no 2º e 3º trimestre. Tal deve-se à compressão do tracto urinário pelo útero gravídico (estase urinária). Verifica-se que, no 3º trimestre, 1 em cada 4 mulheres com PA apresenta um organismo etiológico diferente de *E.coli*. Nos últimos anos, tem-se verificado, também, um aumento da incidência de PA por gram positivos (*Streptococcus* grupo B e outros). Tais factos devem ser tidos em conta no momento de escolher a antibioterapia empírica.<sup>13</sup> As Fluoroquinolonas estão contra-indicadas durante a gravidez, devido ao seu efeito teratogénico.<sup>32</sup> A Ampicilina + Gentamicina é eficaz no tratamento de PA anteparto na maioria dos locais, apesar do aumento das estirpes de *E.coli* resistentes à Ampicilina.<sup>11</sup> Hoje em dia, recomenda-se, contudo, a pesquisa de bacteriúria assintomática durante a gravidez.<sup>13</sup>

Figura 1

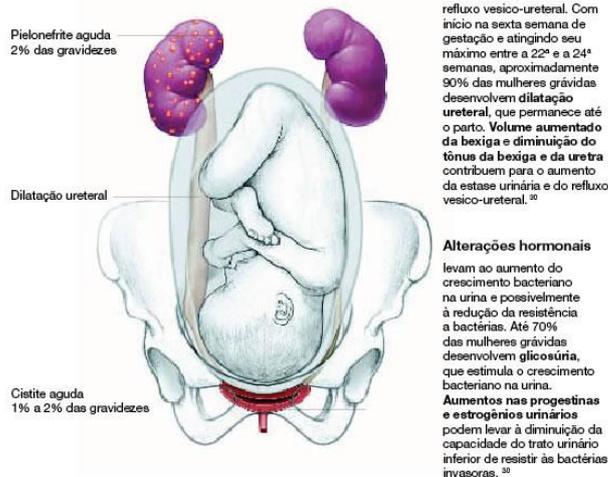


Imagem 8: Pielonefrite Aguda durante a gestação: alterações mecânicas e alterações hormonais. <http://www.obgmanagement.com.br/0010/0002/artigo4.asp>

## CONCLUSÃO

O diagnóstico de Pielonefrite Aguda, no adulto, baseia-se essencialmente na clínica e nos achados laboratoriais: febre > 38°C, dor lombar e/ou tensão do ângulo costovertebral, calafrios, náuseas e vômitos, LUTS, uroculturas positivas e piúria.<sup>6,20,28,31,32,38,41</sup>

Tabela 2: Diagnóstico Clínico e Laboratorial de Pielonefrite Aguda; LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms.

Diagnóstico Clínico e Laboratorial de Pielonefrite Aguda	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Temp &gt; 38°C</li> <li>Calafrios</li> <li>Dor lombar</li> <li>Tensão do ângulo costovertebral</li> <li>Náuseas e Vômitos</li> <li>LUTS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Piúria</li> <li>Urocultura positiva (≥ 10.000 CFU/mm<sup>3</sup>)</li> </ul>

Contudo, a PA pode ter uma apresentação atípica, principalmente se o

doente já iniciou tratamento antibiótico ou se o doente é idoso ou diabético.<sup>16,28,32</sup> Exames imagiológicos são utilizados em casos de doença severa/complicada, quando não existe resposta à terapêutica nas primeiras 72 horas ou em doentes de risco: idosos, diabéticos, imunocomprometidos, transplantados e indivíduos sujeitos a terapêutica imunossupressora ou citotóxica<sup>6,20,31,38,41</sup>. A ecografia é um exame com valor limitado no diagnóstico de Pielonefrite Aguda. Contudo, continua ainda a ser utilizado com frequência, principalmente no contexto de Serviço de Urgências sendo um bom meio imagiológico para excluir a existência de complicações<sup>6,20,38,41</sup>. As grávidas com suspeita de PA deverão efectuar ecografia rotineiramente, pela potencial gravidade e transcendência das eventuais complicações, o mesmo acontecendo com os homens que apresentam sintomatologia sugestiva<sup>6</sup>. Novos meios ecográficos têm surgido recentemente, tais como: *eco-power-doppler*, ecografia com contraste e *Cadence contrast Pulse Sequence*. Estes métodos, apesar de se mostrarem uma alternativa eficaz no diagnóstico de PA, continuam a ser inferiores à TC com contraste considerada, actualmente, o melhor método para identificação de lesões inflamatórias renais.<sup>20,38</sup> A PA apresenta manifestações clínicas e imagiológicas sistémicas que, apesar de não serem específicas, devem ser conhecidas: elevação da PCR e VS, trombocitose ( $549.000-844.000/\text{mm}^3$ ) ou trombocitopenia, hipoalbuminémia (2,4-3,3 g/dL), elevação das enzimas hepáticas, hipocolesterolémia (75-130 mg/dL), elevação da LDH, aumento da espessura da parede da vesícula biliar (medida transversa  $\geq 3\text{mm}$ ), ascite, fígado

congestivo e dilatação da veia cava inferior, com edema peri-portal, derrame pleural e espessamento dos septos interlobulares do pulmão.<sup>41</sup> A RMN é um bom exame para ser utilizado, como alternativa, em grávidas e em insuficientes renais, por não utilizar contraste nem radiações.<sup>38</sup>

Na população pediátrica, os sintomas são inespecíficos, pelo que é importante suportar o diagnóstico com exames laboratoriais e imagiológicos.<sup>1</sup> O método imagiológico *gold standard* para fazer o diagnóstico de PA em crianças é a Cintigrafia com DMSA marcado com Tc99m, sendo considerado o método mais sensitivo.<sup>1,2,12,40</sup> Portanto, todas as crianças hospitalizadas com ITU febril, independentemente da idade, beneficiam de investigação imagiológica, o que pode prevenir o desenvolvimento de lesões irreversíveis.<sup>1,5</sup> O tempo ideal para realizar o *follow up* imagiológico nas crianças é de cerca de 6 meses após o episódio agudo.<sup>5,29</sup> A nível laboratorial, sem nunca esquecer que a cintigrafia é o método mais fiável, a medição da procalcitonina plasmática pode ajudar na decisão de hospitalização, na escolha da via e duração do tratamento antimicrobiano. Quanto maior o valor da procalcitonina, maior o valor predictivo de PA.<sup>12</sup> As medições de PCR plasmática, de NAG, TNF $\alpha$  e IL1 urinárias podem ser consideradas como critério adicional, apesar de mais estudos serem necessários para avaliar o seu papel exacto no diagnóstico de PA.<sup>5,21,22</sup>

Relativamente ao tratamento de uma PA, ainda não existe evidência suficiente que permita escolher um tratamento que impeça o aparecimento de cicatriz e ainda não existe consenso quanto ao tratamento adequado.<sup>30</sup> Sem tratamento, a lesão da pélvis e do parênquima renal

evolui para sépsis, podendo culminar na morte do doente. É importante iniciar tratamento empírico quanto antes, recorrendo-se a um antibiótico de largo espectro contra o organismo mais provável, geralmente *E.coli*.<sup>18,30</sup> Nas PA complicadas, há que tratar a causa, enquanto nas não complicadas recorre-se ao antibiótico, à hidratação e ao descanso. Segundo a IDSA (Infectious Diseases Society of America) recomenda-se, para o tratamento de uma PA leve, uma Fluoroquinolona oral tendo como alternativa, em caso de resistência, o TMP/SMX. Se a doença for mais severa, necessitando hospitalização, pode ser dado: Fluoroquinolona IV; Aminoglicosídeo e/ou Ampicilina. A duração do tratamento deverá ser de 7 dias por via IV, seguido de 1 a 2 semanas por via oral. Contudo, o ponto-chave do tratamento está na compreensão das características actuais da comunidade em causa, sendo essencial entender o espectro bacteriano causal e o perfil das resistências antibióticas nessa mesma comunidade.<sup>18</sup>

Ao longo dos anos tem-se verificado um aumento das estirpes bacterianas resistentes aos antibióticos mais utilizados. Existe, portanto, uma tendência progressiva para reduzir o tempo de tratamento com antibióticos, de modo a reduzir a exposição do patógeno aos antimicrobianos.<sup>17,27</sup> Vários estudos concluíram que um curso curto de um antibiótico com boa farmacocinética e farmacodinâmica é tão eficaz quanto cursos longos do mesmo antibiótico.<sup>23,27</sup> Tem-se verificado, também, um aumento da incidência de gram positivos como agentes etiológicos de PA. Sugere-se, então, que independentemente da causa, o tratamento eficaz de PA e ITUs complicadas deve incluir um antibiótico

eficaz tanto para gram negativos como gram positivos.<sup>27</sup>

A terapêutica combinada de um anti-inflamatório ou imunomodulador com um antibiótico parece ser eficaz no tratamento de PA e na prevenção de formação de cicatriz. Contudo, mais estudos deverão ser efectuados nesta área.<sup>8,10,34,35</sup>

Nos doentes diabéticos, para além do tratamento com antibiótico, é essencial um controlo rigoroso da glicemia, com antidiabéticos orais ou insulina, aconselhamento nutricional e redução do peso.<sup>4</sup>

Num doente com Pielonefrite Enfisematosa, pode-se tentar inicialmente uma abordagem médica, que pode ser curativa em alguns casos. Contudo, assim que se verifique instabilidade hemodinâmica, deverá optar-se pelo tratamento invasivo: drenagem percutânea ou nefrectomia.<sup>19</sup>

A PA, durante a gravidez, ocorre mais frequentemente nos dois últimos trimestres de gestação. Ao longo dos anos tem-se verificado um aumento das resistências da *E.coli* aos antibióticos e um aumento da incidência de gram positivos, factos que devem ser tidos em conta no momento de escolher o tratamento empírico.<sup>13</sup> A Ampicilina + Gentamicina continua a ser eficaz no tratamento de PA anteparto, na maioria dos locais<sup>11</sup> e recomenda-se a pesquisa de bacteriúria assintomática em todas as mulheres grávidas.<sup>13</sup>

## Agradecimentos

Agradeço ao Dr. Pedro Simões, do Serviço de Urologia dos HUC, a disponibilidade e o tempo perdido a

corrigir este trabalho. Agradeço, também, ao Prof. Dr. Arnaldo Figueiredo e ao Dr. Luís Semedo, dos Serviços de Urologia e Imagiologia dos HUC; ao Dr. José Carlos Lopes, da USF Cruz de Celas, pela compreensão e por me ter permitido conciliar a tese com o estágio de Medicina Geral e Familiar; à Prof. Marília Cabral Pavão da Escola Secundária Antero de Quental de Ponta Delgada pela correcção do *Abstract*; aos meus pais, não só pela correcção ortográfica, como por todo o apoio prestado nestes seis anos de curso; à minha irmã, Ana Carolina Roque, interna da USF de Condeixa, pela paciência que teve para me responder a todas as perguntas científicas e dúvidas existenciais; à minha irmã pequenina, Helena Roque, por estar sempre presente e, por fim, aos meus avós pela companhia que me fizeram nas poucas horas livres que tive durante a realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Ataei, N., et al. (2005), *Evaluation of acute pyelonephritis with DMSA scans in children presenting after the age of 5 years*. *Pediatr Nephrol.* **20**(10): p. 1439-44.
2. Basiratnia, M., et al. (2006), *Power Doppler sonographic evaluation of acute childhood pyelonephritis*. *Pediatr Nephrol.* **21**(12): p. 1854-7.
3. Bouissou, F., et al. (2008), *Prospective, randomized trial comparing short and long intravenous antibiotic treatment of acute pyelonephritis in children: dimercaptosuccinic acid scintigraphic evaluation at 9 months*. *Pediatrics.* **121**(3): p. e553-60.
4. Chung, S.D., et al. (2008), *Emphysematous pyelonephritis with acute renal failure*. *Urology.* **72**(3): p. 521-2.
5. Donoso, R.G., et al. (2006), *Renal scars after one year of follow up in children with a first episode of acute pyelonephritis*. *Rev Med Chil.* **134**(3): p. 305-11.
6. Garcia-Ferrer, L., et al. (2007), *The use of renal ultrasound for adult acute pyelonephritis*. *Arch Esp Urol.* **60**(5): p. 519-24.
7. Garin, E.H., et al. (2006), *Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study*. *Pediatrics.* **117**(3): p. 626-32.
8. Giamarellos-Bourboulis, E., et al. (2005), *Clarithromycin: immunomodulatory therapy of experimental sepsis and acute pyelonephritis by Escherichia coli*. *Scand J Infect Dis.* **37**(1): p. 48-54.
9. Gordo Remartinez, S., et al. (2009), *Characteristics of acute pyelonephritis at a short-stay medical unit*. *Rev Clin Esp.* **209**(8): p. 382-7.
10. Gorur, S., et al. (2008), *Preventive effect of rolipram, a phosphodiesterase 4 enzyme inhibitor, on oxidative renal injury in acute ascending pyelonephritis model in rats*. *Urology.* **72**(4): p. 743-8.
11. Greer, L.G., et al. (2008), *Ampicillin resistance and outcome differences in acute antepartum pyelonephritis*. *Infect Dis Obstet Gynecol.* **2008**: p. 891426.
12. Guven, A.G., et al. (2006), *Accurate diagnosis of acute pyelonephritis: How helpful is procalcitonin?* *Nucl Med Commun.* **27**(9): p. 715-21.
13. Hill, J.B., et al. (2005), *Acute pyelonephritis in pregnancy*. *Obstet Gynecol.* **105**(1): p. 18-23.
14. Khouri, N., et al. (2006), *An unusual case of dramatic acute bilateral pyelonephritis with systemic bacterial dissemination caused by uropathogenic Escherichia*

- coli*. Nephrol Dial Transplant. **21**(5): p. 1423-6.
15. Kim, K., et al. (2008), *The effects of an institutional care map on the admission rates and medical costs in women with acute pyelonephritis*. Acad Emerg Med. **15**(4): p. 319-23.
  16. Kofteridis, D.P., et al. (2009), Effect of diabetes mellitus on the clinical and microbiological features of hospitalized elderly patients with acute pyelonephritis. J Am Geriatr Soc. **57**(11): p. 2125-8.
  17. Kyriakidou, K.G., et al. (2008), Short-versus long-course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adolescents and adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Ther. **30**(10): p. 1859-68.
  18. Lee, D.G., et al. (2009), Acute pyelonephritis: clinical characteristics and the role of the surgical treatment. J Korean Med Sci. **24**(2): p. 296-301.
  19. Melero, M.J., et al. (2007), [Acute bilateral emphysematous pyelonephritis. A therapeutic challenge]. Medicina (B Aires). **67**(3): p. 282-4.
  20. Mitterberger, M., et al. (2008), Acute pyelonephritis: comparison of diagnosis with computed tomography and contrast-enhanced ultrasonography. BJU Int. **101**(3): p. 341-4.
  21. Mohkam, M., et al. (2009), Diagnostic potential of urinary tumor necrosis factor-alpha in children with acute pyelonephritis. Iran J Kidney Dis. **3**(2): p. 89-92.
  22. Mohkam, M., et al. (2008), Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as a diagnostic marker of acute pyelonephritis in children. Iran J Kidney Dis. **2**(1): p. 24-8.
  23. Nicolle, L., et al. (2008), Pharmacokinetics/pharmacodynamics of levofloxacin 750 mg once daily in young women with acute uncomplicated pyelonephritis. Int J Antimicrob Agents. **31**(3): p. 287-9.
  24. Peces, R., et al. (2009), [Pregnant patient with acute pyelonephritis and renal corticomedullary abscess: ultrasound and MRI imaging]. Nefrologia. **29**(5): p. 492-4.
  25. Peleg, A.Y., G. MacLaren, and J. Hoy (2007), Acute pyelonephritis: management steps that remain unresolved. Clin Infect Dis. **45**(9): p. 1249; author reply 1250.
  26. Pertel, P.E. and D. Haverstock (2006), Risk factors for a poor outcome after therapy for acute pyelonephritis. BJU Int. **98**(1): p. 141-7.
  27. Peterson, J., et al. (2008), A double-blind, randomized comparison of levofloxacin 750 mg once-daily for five days with ciprofloxacin 400/500 mg twice-daily for 10 days for the treatment of complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis. Urology. **71**(1): p. 17-22.
  28. Piccoli, B.G., et al. (2008), The clinical spectrum of acute 'uncomplicated' pyelonephritis from an emergency medicine perspective. Int J Antimicrob Agents. **31** Suppl 1: p. S46-53.
  29. Piccoli, G.B., et al. (2006), Development of kidney scars after acute uncomplicated pyelonephritis: relationship with clinical, laboratory and imaging data at diagnosis. World J Urol. **24**(1): p. 66-73.
  30. Piccoli, G.B., et al. (2006), Antibiotic treatment for acute 'uncomplicated' or 'primary' pyelonephritis: a systematic, 'semantic revision'. Int J Antimicrob Agents. **28** Suppl 1: p. S49-63.
  31. Pinthus, J.H., et al. (2005), The role of indirect radionuclide cystography during the acute phase of pyelonephritis in young women. BJU Int. **95**(4): p. 619-23.

32. Ramakrishnan, K. and D.C. Scheid (2005), Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician*. 71(5): p. 933-42.
33. Regalado, J., et al. (2006), [Acute pyelonephritis treated under "home hospitalization." Ten years' experience]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 24(10): p. 629-33.
34. Sharifian, M., et al. (2008), The role of dexamethasone on decreasing urinary cytokines in children with acute pyelonephritis. *Pediatr Nephrol*. 23(9): p. 1511-6.
35. Sqalli, T.H., et al., Severe renal failure in acute bacterial pyelonephritis: do not forget corticosteroids. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 21(1): p. 118-22.
36. Srivastava, R.N. (2006), DMSA scan in acute pyelonephritis. *Indian Pediatr*. 43(6): p. 558.
37. Stogianni, A., et al. (2007), Childhood acute pyelonephritis: comparison of power Doppler sonography and Tc-DMSA scintigraphy. *Pediatr Radiol*. 37(7): p. 685-90.
38. Stunell, H., et al. (2007), Imaging of acute pyelonephritis in the adult. *Eur Radiol*. 17(7): p. 1820-8.
39. Volpicelli, G., et al. (2009), The diagnosis of renal lesion from acute uncomplicated pyelonephritis in the ED. *Am J Emerg Med*. 27(9): p. 1157-9.
40. Wang, Y.T., et al. (2005), Correlation of renal ultrasonographic findings with inflammatory volume from dimercaptosuccinic acid renal scans in children with acute pyelonephritis. *J Urol*. 173(1): p. 190-4; discussion 194.
41. Zissin, R., et al. (2006), Extrarenal manifestations of severe acute pyelonephritis: CT findings in 21 cases. *Emerg Radiol*. 13(2): p. 73-7.