

ADELINĂ LARISA HORGA<sup>1</sup>, OLGA GAIDARJI<sup>2</sup>, BOGDAN NEAMȚU<sup>3</sup>, LUMINIȚA DOBROTĂ<sup>3,4</sup>

## PROFILAXIA ANTIBIOTICĂ CONTINUĂ ÎN REFLUXUL VEZICO-URETERAL LA COPIL

1. Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad, Universitatea de Vest Vasile Goldiș din Arad
2. USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău
3. Universitatea Lucian Blaga din Sibiu
4. Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

### SUMMARY

#### CONTINUOUS ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN BLADDER-URETERAL REFLUX IN CHILDREN

Vesicoureteral reflux is one of the most common congenital malformations of the Renourinary System. An important aspect in the management of vesicoureteral reflux in children is the prevention of kidney scars that occur as a result of recurrent urinary tract infections. The consequences that may occur are potentially serious such as the arterial hypertension or chronic kidney disease. The main goal in these situations is to preserve kidney function, which is possible by reducing the risk of recurrent urinary tract infections.

The purpose of continuous antibiotic prophylaxis in cases of vesicoureteral reflux is to prevent febrile urinary tract infections. The decision whether or not prescribe the continuous antibiotic prophylaxis should take into account the risk factors such as: young age, high grade vesicoureteral reflux, status of toilet training, lower urinary tract disease (LUTD), female gender and circumcision in the boys. However, the selection of patients who require continuous antibiotic prophylaxis is difficult and risky, which is why we must take into account the recommendations provided in the specialized guidelines.

**Key words:** vesicoureteral reflux, continuous antibiotic prophylaxis, urinary tract infections

### REZUMAT

Refluxul vezico-ureteral reprezintă una dintre cele mai frecvent întâlnite malformații congenitale ale tractului reno-urinar. Un aspect important în tratamentul refluxului vezico-ureteral la copil, îl reprezintă prevenirea apariției cicatricilor renale care apar în urma infecțiilor recurente de tract urinar. Consecințele pe care le pot avea sunt potențial grave, precum apariția ulterioară a hipertensiunii arteriale sau a insuficienței renale cronice. Obiectivul principal în aceste situații este cel de a prezerva funcția renală, lucru posibil prin reducerea riscului de apariție a infecțiilor recurente de tract urinar.

Scopul profilaxiei antibiotice continue în cazurile de reflux vezico-ureteral este reprezentat de prevenția infecțiilor de tract urinar febrile. Decizia de a opta sau nu pentru profilaxia antibiotică continuă trebuie să țină cont de factorii de risc cum ar fi: vârsta mică, refluxul vezico-ureteral de grad înalt, deprinderea mersului la toaletă a copilului, afectarea tractului urinar inferior, sexul feminin și circumcizia în cazul băieților. Cu toate acestea selectarea pacienților care necesită profilaxie antibiotică continuă este dificilă și riscantă, motiv pentru care trebuie să ținem cont de recomandările prevăzute în ghidurile de specialitate.

**Cuvinte-cheie:** refluxul vezico-ureteral, antibioprofilaxia continuă, infecțiile de tract urinar

#### **Introducere.**

Refluxul vezico-ureteral reprezintă o afecțiune anatomică și/sau funcțională cu consecințe potențial grave. Printre acestea se numără cicatricile renale, hipertensiunea arterială sau insuficiența renală. Pacienții cu reflux vezico-ureteral prezintă diferite grade de severitate, dar o mare parte dintre pacienții cu reflux nu dezvoltă cicatrici renale și nu necesită nici un fel de intervenție [1].

Unul dintre cele mai importante obiective în tratamentul refluxului vezico-ureteral îl reprezintă prevenirea apariției cicatricilor renale [2]. Cicatricile renale apar în urma

infecțiilor de tract urinar [3]. Scopul profilaxiei antibiotice continue în cazurile de reflux vezico-ureteral este reprezentat de prevenția infecțiilor de tract urinar febrile [4]. Infecția de tract urinar este o formă de infecție bacteriană întâlnită frecvent în rândul copiilor.

#### **Material și metode.**

Am analizat articole din baza de date electronică PUBMED, articole în limba engleză, utilizând ca și criterii de căutare refluxul vezico-ureteral, profilaxia antibiotică continuă, infecții de tract urinar, cu o importanță asupra

acestei patologii la pacienții cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani. Am corelat datele obținute cu recomandările prevăzute în Ghidul Asociației Europene de Urologie - Urologie Pediatrică publicat în anul 2019.

### Rezultate și discuții.

**Incidență. Epidemiologie.** Malformațiile congenitale renale și ale tractului reno-urinar apar la aproximativ 0,39% dintre copii [5]. Utilizarea de rutină a ecografiei prenatale a dus la o creștere dramatică a diagnosticării malformațiilor reno-urinare, cu posibilitatea de a se interveni terapeutic cât mai precoce. Cea mai frecventă anomalie renală diagnosticată prin screening prenatal este hidronefroza [6]. Printre malformațiile reno-urinare frecvent întâlnite fac parte: refluxul vezico-ureteral, ureterocelul, ureterul ectopic, valva de uretră posterioară, duplicitate ureterală. Obiectivul principal în aceste situații este cel de a prezerva funcția renală, lucru posibil prin reducerea riscului de apariție a infecțiilor recurente de tract urinar. Copiii cu anomalii congenitale ale rinichilor și tractului reno-urinar au o rată mai crescută de a dezvolta o afecțiune cronică renală [7]. Infecțiile de tract urinar sunt o condiție îngrijorătoare în rândul copiilor cu malformații congenitale reno-urinare având în vedere asocierea acestora cu cicatricile renale, situație în care se poate dezvolta hipertensiunea arterială sau insuficiența renală cronică [8-11]. Prin urmare în literatură s-a descris faptul că riscul afectării renale este mai crescut la copiii cu malformații congenitale reno-urinare care prezintă infecții de tract urinar, existând o legătură între infecțiile de tract urinar, cicatricile renale și refluxul vezico-ureteral [12-13].

**Diagnosticul clinic.** Suspiciunea de diagnostic a infecției de tract urinar poate fi atunci când copilul prezintă febră > 38°C, fără o cauză aparentă [14-15]. La copiii cu vârsta cuprinsă între 2-3 luni, febra poate să lipsească, vărsăturile, letargia și iritabilitatea pot contura tabloul clinic [16]. Absența febrei la copil în primele 3 luni de viață, nu are semnificația unei afecțiuni mai puțin severe, la aceasta vârstă riscul de apariție al complicațiilor este mai crescut [17]. Disuria, polakiuria, modificări ale continenței urinare, pot fi manifestări clinice precoce ale infecției de tract urinar la copiii de vârstă mai mare. Febra se poate asocia deasemenea cu dureri abdominale sau cu dureri lombare. Tulburările de creștere nu reprezintă un semn specific pentru diagnosticul infecțiilor de tract urinar, dar pot fi un semn sugestiv pentru identificarea infecțiilor de tract urinar recurente, asociate unei afecțiuni renale cronice [18]. Mirosul urinei nu este un semn specific sau nu are suficientă sensibilitate pentru a ajuta la diagnosticul infecțiilor de tract urinar [19].

**Diagnosticul de laborator.** Recoltarea urinei la copilul de vârstă mică reprezintă o provocare. Sunt mai multe metode prin care se poate recolta urina, precum pungă urinară sterilă, recipient steril pentru urocultură, recoltarea de pe sondă urinară sau prin aspirat suprapubian. Fiecare metodă trebuie să urmărească anumite proceduri standardizate [20-27]. Pentru un examen sumar de urină, oricare dintre aceste metode de recoltare este potrivită

[15,20,21,28-31]. Pentru urocultură au fost foarte bine studiate metodele ideale de colectare a urinei. Aspiratia suprapubiană și recoltarea de pe sonda urinară sunt metodele care au cea mai mică șansă de a produce contaminarea produsului biologic. Aceste metode sunt greu de implementat în medicina primară, ele se pretează doar la pacienții din mediul spitalicesc [15,20,28]. Chiar dacă puncția suprapubiană reprezintă gold standardul pentru recoltarea urinei, datorită invazivității sale se recomandă numai în anumite circumstanțe precum fimoză severă, sinechie vulvară, infecții sau malformații ale organelor genitale externe [29]. Pentru urocultură pungea colectoare sterilă nu se mai recomandă în ghidurile de specialitate încă din anul 2018 [14]. Pe baza datelor publicate în literatură, se recomandă ca metoda de colectare a urinei să țină cont de starea clinică a bolnavului. Dacă pacientul este febril cu stare clinică afectată se recomandă aspiratul prin puncția suprapubiană sau recoltarea pe sondă urinară, iar dacă pacientul este febril, dar cu stare generală satisfăcătoare, se recomandă colectarea urinei direct în pungea sterilă sau recipient steril. Prezența la examenul sumar de urină a leucocituriei la un copil simptomatic, sugerează diagnosticul de infecție urinară, dar doar urocultura ne poate confirma acest diagnostic, pe baza creșterii unei singure tulpini bacteriene [12, 32]. Nu este justificată recomandarea de rutină a analizelor de sânge în cazul infecțiilor de tract urinar. La copiii spitalizați este indicată efectuarea hemoleucogramei complete, proteina C reactivă, procalcitonina și testele care evaluează funcția renală, aceste investigații se recomandă deasemenea obligatoriu la toți copiii sub vârsta de 3 luni [14,20,33].

**Diagnosticul imagistic.** Ecografia aparatului reno-urinar este recomandată la toți copiii după 2-4 săptămâni de la o infecție de tract urinar febrilă cu scopul de a diagnostica anumite afecțiuni renale asociate. Nu se recomandă de rutină în pielonefrita acută decât în cazurile complicate, pacient cu stare septică, febril după 3 zile de antibioterapie, oligurie sau dacă nivelul creatininei serice este crescut [34]. Ecografia descrie caracteristicile rinichilor, lungimea, ecogenitatea, indicele parenchimos, diametrul ureterelor, caracteristicile calicelor renale, volumul și grosimea pereților vezicii urinare. Cu toate acestea ecografia aparatului reno-urinar are o valoare predictivă scăzută în ceea ce privește prezența refluxului vezico-ureteral. De foarte multe ori ecografia este normală chiar și la cei care au un grad înalt de reflux. Cu ajutorul ecografiei putem identifica cicatricile renale, care la pacienții cu un grad înalt de reflux sunt prezente până la 86% din cazuri [35]. Dintre metodele imagistice curente pentru diagnosticarea refluxului vezico-ureteral fac parte: ecografia cu contrast intravezical, cistografia micțională, cistografia izotopică și scintigrafia. Tomografia computerizată renală, cu substanță de contrast aduce informații cu privire la afectarea parenchimului renal din pielonefrita acută. Rezonanța magnetică nucleară are un rol minor în explorarea renală, în cazul refluxului vezico-ureteral poate evidenția scleroza renală sau existența unui ureter ectopic, această

metodă imagistică fiind mult mai utilă pentru diagnosticarea tumorilor renale. Cistografia micțională reprezintă cea mai importantă metodă diagnostică al refluxului vezico-ureteral. Presupune sondarea trans-uretrală a vezicii urinare, iar cu o presiune mică se introduce o substanță de contrast până apare senzația de micțiune, după care se extrage sonda și se stimulează micțiunea. Această metodă are specificitate de peste 99%, fiind metoda de clasificare a refluxului în cinci grade [36].

**Tratamentul.** La copilul febril, cu semne clinice sugestive pentru diagnostic, cu urocultură pozitivă pentru o anumită bacterie, este obligatorie inițierea tratamentului antibiotic cât mai precoce, cu scopul de a eradica infecția, de a preveni bacteriemia și nu în ultimul rând pentru îmbunătățirea stării clinice [29,34,35]. Calea de administrare a antibioterapiei se alege în funcție de starea clinică a pacientului. Atunci când starea clinică a pacientului este bună, când are toleranță digestivă bună, se alege calea de administrare orală. Dacă pacientul are stare septică, prezintă vărsături, cu deshidratare severă se va alege calea de administrare parenterală cu posibilitatea de a administra medicația antibiotică pe cale orală atunci când starea clinică a acestuia o permite [15,34,38-43]. Rezultatele pe care le obținem în urma antibioterapiei administrate pe cale orală sau parenterală nu diferă în ceea ce privește durata febrei, recurența infecției și nici nu modifică incidența apariției cicatricilor renale [15,20,38,39,44,45]. Alegerea căii de administrare trebuie făcută pe considerente practice, deoarece numeroase studii au demonstrat faptul că tratamentul are o eficacitate egală indiferent dacă optăm pentru administrarea pe cale orală sau pentru cea parenterală [15,38-48].

**Managementul refluxului vezico-ureteral la copil- tratament conservator nechirurgical.** Obiectivul principal este cel de a preveni apariția infecțiilor de tract urinar febrile, bazându-se pe următoarele aspecte:

- rezoluția spontană a RVU de grad mic, 80% în RVU gradul I sau II, 30-50% RVU gradul III sau IV, în termen de 5 ani de monitorizare clinică și paraclinică; rezoluția spontană este mai rară în cazul RVU bilateral de grad înalt [49];
- RVU nu cauzează afectare renală în absența infecției sau atunci când funcția renală este normală;
- nu există dovada faptului că cicatricile renale mici pot cauza hipertensiune arterială, insuficiență renală, numai dacă este afectare renală bilaterală severă;
- abordarea include așteptare atentă, cu profilaxie antibiotică continuă sau intermitentă;
- circumcizia în copilărie poate fi considerată o abordare conservatoare, deoarece reduce incidența infecțiilor de tract urinar [50].

**Profilaxia antibiotică continuă** a fost foarte bine studiată în cazul pacienților cu reflux vezico-ureteral. Numeroase studii au evaluat rolul profilaxiei antibiotice continue în prevenirea infecțiilor de tract urinar recurente și a cicatrizării renale. Aceasta nu este necesară în cazul tuturor pacienților cu RVU [51-53]. Pentru identificarea populației care are nevoie de profilaxie antibiotică continuă, trebuie să avem în vedere atât antibioretistența cât și efectele ad-

verse ale medicației. Studiile au demonstrat faptul că profilaxia antibiotică continuă are un beneficiu minim în RVU de grad mic, iar în RVU de gradul III sau IV aceasta reduce recurența infecțiilor de tract urinar, dar nu reduce apariția cicatrizării renale și a consecințelor sale precum hipertensiunea arterială sau insuficiența renală cronică, cu costul creșterii rezistenței microbiene. Beneficiul profilaxiei s-a demonstrat a fi nesemnificativ în cazul pacienților cu RVU gradul III sau IV care nu prezintă afectarea tractului urinar inferior [54-57]. Profilaxia antibiotică continuă se recomandă anumitor categorii de pacienți, celor care prezintă un risc mai crescut, din care fac parte băieții necircumciși, afectarea vezicii urinare sau în refluxul de grad înalt [58]. Trebuie să ținem cont de faptul că pacienții care au deprins mersul la toaletă și copiii cu afectarea tractului renal inferior beneficiază mult mai bine de profilaxia antibiotică continuă [59-62], iar literatura de specialitate nu ne oferă nicio informație exactă cu privire la durata profilaxiei antibiotice continue, o abordare practică ar fi utilizarea profilaxiei antibiotice continue până când copilul deprinde mersul la toaletă și să ne asigurăm că nu există afectarea tractului urinar inferior.

Recomandările prevăzute în Ghidul European de Urologie pediatrică din anul 2019 cu privire la managementul RVU: [63]

- alegerea antibioterapiei parenterale în cazul infecțiilor febrile grave;
- corecția chirurgicală sau endoscopică în cazul RVU de grad înalt;
- corecția endoscopică în cazul RVU de grad mic;
- alegerea inițial a tratamentului conservator în cazul copiilor cu vârsta cuprinsă între 1-5 ani;
- supravegherea atentă fără profilaxie antibiotică continuă la copii asimptomatici care prezintă un grad mic de reflux;
- investigații amănunțite a tuturor copiilor cu RVU pentru diagnosticarea afectării tractului urinar inferior, mai ales după deprinderea mersului la toaletă. În situația în care pacientul prezintă o afecțiune a tractului urinar inferior, acesta trebuie tratat inițial;
- corecția chirurgicală dacă părinții preferă terapia definitivă în favoarea tratamentului conservator;
- la pacienții cu risc crescut, care prezintă insuficiență renală, abordarea cazului este multidisciplinară.

### Concluzii.

Selectarea pacienților care necesită profilaxie antibiotică continuă este dificilă și riscantă. Recurența infecțiilor de tract urinar în cazul pacienților cu RVU poate avea consecințe grave precum apariția cicatricilor renale, iar ulterior a hipertensiunii arteriale sau a insuficienței renale cronice. O abordare sigură în această situație este utilizarea profilaxiei antibiotice continue în majoritatea cazurilor, ținând cont de factorii de risc cum ar fi: vârsta mică, RVU de grad înalt, deprinderea mersului la toaletă a copilului, afectarea tractului urinar inferior, sexul feminin și circumcizia în cazul băieților. Profilaxia antibiotică continuă este obligatorie la copii cu RVU care asociază

și afectarea tractului urinar inferior. Dacă pacientul nu prezintă afectarea tractului urinar inferior și a deprins mersul la toaletă atunci se poate întrerupe profilaxia antibiotică. După întreruperea profilaxiei antibiotice continue, este necesară supravegherea activă a infecțiilor de tract urinar, pe lângă schema de urmărire stabilită este importantă atitudinea persoanelor care îngrijesc copilul.

### Bibliografie

- Fanos, V., et al. *Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children*. Lancet, 2004. 364: 1720;
- Peters CA, Skoog SJ, et al. *Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children*. J Urol. 2010 Sep; 184(3): 1134-44;
- Ransley PG, Risdon RA. *The pathogenesis of reflux nephropathy*. Contrib Nephrol. 1979; 16: 90-7;
- Tsutomu Anraku, et al, *Retrospective Analysis to Determine the Optimal Timing to Discontinue Continuous Antibiotic Prophylaxis in Patients with Primary Vesicoureteral Reflux*, Urologia Internationalis, March 2019;
- Andres- Jensen L, Jorgensen FS, Throup J, Flachs J, Madsen JL, Maroun LL et al, *The outcome of antenatal ultrasound diagnosed anomalies of the kidney and urinary tract in a large Danish birth cohort*. Arch Dis Child 2016; 101:819-24. doi: 10.1136/archdischild-2015-309784;
- Blyth B, Snyder HM, Duckett JW. *Antenatal diagnosis and subsequent management of hydronephrosis*. J Urol 1993;149:693-8;
- Ishikura K, Uemura O, et al. *Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT*. Pediatr Nephrol 2015. doi:10.1007/s00467-015-3196-1;
- Brandström P, Jodal U, Sillén U, Hansson S. *The Swedish reflux trial: Review of a randomized, controlled trial in children with dilating vesicoureteral reflux*. J Pediatr Urol 2011;7:594-600. doi:10.1016/j.jpuro.2011.05.006;
- Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E. *Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood*. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:339-45;
- Jacobson SH, et al., *Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up*. BMJ 1989;299:703-6;
- Wennerström M, Hansson S, et al, *Ambulatory blood pressure 16-26 years after the first urinary tract infection in childhood*. J Hypertens 2000;18:485-91;
- Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova a., Zautis L, et al. *Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring*. Pediatrics 2015;136. doi:10.1542/peds.2015-0409;
- Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. *Risk of Renal Scarring in Children With a First Urinary Tract Infection: A Systematic Review*. Pediatrics 2010;126:1084-91. doi:10.1542/peds.2010-0685;
- AAP 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:e20163026;
- Hernandez-Bou S, Trenchs V, Alarcon M, Luaces C. *Afebrile very young infants with urinary tract infection and the risk for bacteremia*. Pediatr Infect Dis J. 2014;33:244-247;
- Bachur RG, Harper MB. *Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age*. Pediatrics. 2001;108:311-316;
- Anita Ammenti, Irene Alberici, et al, *Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children*, Acta Paediatrica, 2020 Feb 109(2):236-247 doi 10.1111/apa.14988;
- Gauthier M, Gouin S, Phan V, Gravel J. *Association of malodorous urine with urinary tract infection in children aged 1 to 36 months*. Pediatrics. 2012;129:885-890.
- McTaggart S, Danchin M, Ditchfield M, et al. *KHACARI guideline: diagnosis and treatment of urinary tract infection in children*. Nephrology. 2015;20:55-60;
- Bajaj L, Bothner J. *Urine collection techniques in infants and children with suspected urinary tract infection*. Uptodate 2018 (literature review current through: Feb 2019. Topic last updated: dec 04, 2018);
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. *executive summary: a guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the infectious diseases society of America (IDSA) and the American society for microbiology (ASM)(a)*. Clin Infect Dis. 2013;57:485-488;
- Kaufman J, Fitzpatrick P, Tosif S, et al. *The Quick-Wee trial: protocol for a randomised controlled trial of gentle suprapubic cutaneous stimulation to hasten non-invasive urine collection from infants*. BMJ Open. 2016;6:e011357;
- Kaufman J, Tosif S, Fitzpatrick P, et al. *Quick-Wee: a novel non- invasive urine collection method*. Emerg Med J. 2017;34:63-64;
- Tran A, Fortier C, Giovannini-Chami L, et al. *Evaluation of the bladder stimulation technique to collect midstream urine in infants in a pediatric emergency department*. PLoS ONE. 2016;11:e0152598;
- Herreros ML, Tagarro A, Garcia-Pose A, Sanchez A, Cañete A, Gili P. *Accuracy of a new clean-catch technique for diagnosis of urinary tract infection in infants younger than 90 days of age*. Pediatr Child Health. 2015;20:e30-e32;
- Labrosse M, Levy A, et al. *Evaluation of a new strategy for clean catch urine in infants*. Pediatrics. 2016;138:e20160573;
- Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R, Canadian Pediatric Society, Infectious Disease and Immunization Committee, Community Paediatrics Committee . *Urinary tract infections in Infants and children: diagnosis and management*. Paediatr Child Health. 2014;19(6):315-319. Reaffirmed: Jan 30 2017;
- Simões e Silva AC, Oliveira EA. *Update on the ap-*

- proach of urinary tract infection in childhood.* J Pediatr (Rio J). 2015;91:S2-S10;
30. LaRocco MT, Franek J, Leibach EK, et al. *Effectiveness of preanalytic practices on contamination and diagnostic accuracy of urinary cultures: a laboratory medicine best practices systematic review and meta-analysis.* Clin Microbiol Rev. 2016;29:105-147;
  31. Lavelle JM, Blackstone MM, Funari MK, et al. *Two-step process for ED UTI screening in febrile young children: reducing catheterization rates.* Pediatrics. 2016;138(1):e20153023;
  32. Roberts KB, Wald ER. *The diagnosis of UTI: colony count criteria revisited.* Pediatrics. 2018;141:e20173239;
  33. Shaikh N, Borrel JL, Evrol J, Procalcitonin L. *C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children.* Cochrane Database Syst Rev. 2015;1:CD009185;
  34. Montini G, Tullus K, Hewitt I. *Febrile urinary tract infections in children.* N Engl J Med. 2011;365:239-250;
  35. Lee HY, Soh BH, Hong CH, Kim MJ, Han SW. *The efficacy of ultrasound and dimercaptosuccinic acid scan in predicting vesicoureteral reflux in children below the age of 2 years with their first febrile urinary tract infection.* Pediatr Nephrol. 2009;24:2009-2013;
  36. C Chiriac-Babei, BA Dima, *Importanța diagnosticului imagistic în refluxul vezico-ureteral la copil,* Revista Română de Pediatrie, vol. LVIII, nr.1, 2009;
  37. Doganis D, Sinaniotis K. *Early antibiotic treatment of pyelonephritis in children is still mandatory.* Pediatrics. 2009;123:e173-e174;
  38. National Institute of Health and Clinical Excellence. *Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management.* London, UK: NICE Clinical Guideline; 2007;
  39. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. *Acute pyelonephritis in children.* Pediatr Nephrol. 2016;3:1253-1265;
  40. American Academy of Pediatrics. *Subcommittee on urinary tract infection, steering committee on quality improvement and management. urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months.* Pediatrics. 2011;128:595-610;
  41. Masson P, Matheson S, Webster AC, Craig JC. *Meta-analyses in prevention and treatment of urinary tract infections.* Infect Dis Clin North Am. 2009;23:355-385;
  42. Schmidt B, Copp HL. *Work-up of pediatric urinary tract infection.* Urol Clin North Am. 2015;42:519-526;
  43. Traisman ES. *Clinical management of urinary tract infections.* Pediatr Ann. 2016;45: e108-e111. Review;
  44. Montini G, Toffolo A, Zucchetto P, et al. *Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial.* BMJ. 2007;335:386;
  45. Bocquet N, Sergent Alaoui A, Jais J-P, et al. *Randomized trial of oral versus sequential IV/oral antibiotic for acute pyelonephritis in children.* Pediatrics. 2012;129:e269-e275.
  46. Iacobelli S, Bonsante F, Guignard JP. *Infections urinaires en pédiatrie.* Arch Pediatr. 2009;16:1073-1079;
  47. Arshad M, Seed PC. *Urinary tract infections in the infant.* Clin Perinatol. 2015;42(17-28):17-28;
  48. Stein R, Dogan HS, Hoebcke P, et al. *Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines.* Eur Urol. 2015;67:546-558;
  49. Elder, J.S., et al. *Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the, management of primary vesicoureteral reflux in children.* J Urol, 1997. 157: 1846;
  50. Singh-Grewal, et al., *Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies.* Arch Dis Child, 2005.90: 853;
  51. Greenfield, S.P. *Antibiotic prophylaxis in pediatric urology: an update.* Curr Urol Rep, 2011. 12: 126;
  52. Greenfield, S.P., et al. *Vesicoureteral reflux: the RIVUR study and the way forward.* J Urol, 2008. 179;
  53. Brandstrom, P., et al. *The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage.* J Urol, 2010. 184: 292;
  54. de Bessa, J., Jr., et al. *Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux.* J Urol, 2015. 193: 1772;
  55. Hidas, G., et al. *Predicting the Risk of Breakthrough Urinary Tract Infections: Primary Vesicoureteral Reflux.* J Urol, 2015. 194: 1396;
  56. Mathews, R., et al. *The role of antimicrobial prophylaxis in the management of children with vesicoureteral reflux--the RIVUR study outcomes.* Adv Chronic Kidney Dis, 2015. 22: 325;
  57. Roussey-Kesler, G., et al. *Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study.* J Urol, 2008. 179: 674;
  58. Wang, Z.T., et al. *A Reanalysis of the RIVUR Trial Using a Risk Classification System.* J Urol, 2018. 199: 1608;
  59. Garin, E.H., et al. *Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study.* Pediatrics, 2006. 117: 626;
  60. Montini, G., et al. *Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial.* Pediatrics, 2008. 122: 1064.;
  61. Pennesi, M., et al. *Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial.* Pediatrics, 2008. 121:e1489;
  62. Roussey-Kesler, G., et al. *Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study.* J Urol, 2008. 179: 674;
  63. EAU Guidelines on Paediatric Urology, March 2019.