



ARTIGO ORIGINAL

Cicatrizes renais em crianças com refluxo vesicoureteral primário

Renal scars in children with primary vesicoureteral reflux

Célia S. Macedo¹, Márcia C. Riyuzo², Herculano D. Bastos³

Resumo

Objetivo: verificar a incidência de cicatrizes renais em crianças com refluxo vesicoureteral primário, comparando com sexo, idade no diagnóstico, infecção febril, grau do refluxo e tipo de bactéria.

Métodos: estudo retrospectivo de 58 crianças, com idade entre dois meses a 11 anos, apresentando refluxo vesicoureteral primário, detectado pela uretrocistografia miccional, após episódio documentado de infecção urinária. Diagnóstico de cicatriz renal foi obtido pela cintilografia com DMSA cinco meses, no mínimo, após o tratamento da infecção urinária; em 40 crianças, o exame foi repetido após período de seis meses a seis anos.

Resultados: 45 crianças (77,6%) eram meninas e 13 (22,4%) eram meninos, 51,7% com idade menor ou igual a 2 anos. A incidência de cicatriz renal foi de 55,2%. Houve maior proporção significativa de cicatrizes renais no sexo feminino, na presença do sintoma febre e no refluxo dilatado (III, IV e V). Presença de febre e sexo feminino foram fatores de risco significativos na ocorrência de cicatriz renal (febre - OR= 6,19, e sexo feminino - OR= 4,12). Houve tendência da presença de cicatriz renal em maiores de 2 anos. O intervalo entre início dos sintomas e a primeira consulta foi maior nas crianças com cicatrizes renais. Novas cicatrizes renais foram observadas em 12,5%.

Conclusão: a presença de febre e sexo feminino foram fatores de risco para presença de cicatrizes renais, principalmente no refluxo vesicoureteral dilatado. A alta incidência de cicatrizes renais neste estudo pode estar relacionada ao retardo do diagnóstico do refluxo vesicoureteral.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(4):355-62: refluxo vesicoureteral primário, cicatriz renal.

Abstract

Objective: to determine the incidence of renal scars in children with primary vesicoureteral reflux taking into consideration the following variables: sex, age at diagnosis, febrile urinary infection, degree of reflux and bacteria specimen.

Method: retrospective study of 58 children with age ranging from 2 months to 11 years, presenting primary vesicoureteral reflux detected by voiding cystourethrogram after documented episode of urinary tract infection. The diagnosis of renal scarring was obtained by dimercaptosuccinic acid scan 5 months after the treatment of the urinary infection; in 40 children the dimercaptosuccinic acid scan was performed again from 6 months up to 6 years after the treatment.

Results: 45 children (77.6%) were girls and 13 (22.4%) were boys, 51.7% were 2 years old or younger. The incidence of renal scarring was 55.2%. There was significant higher proportion of renal scars in girls, when the patients presented fever and dilated vesicoureteral reflux (III, IV, V). Fever and female sex were risk factors for the development of renal scars (fever - ODDS ratio = 6.19 and female sex - ODDS ratio = 4.12). There was a prevalence of renal scars in children over 2 years old. The interval between the beginning of the symptoms and the first medical visit was longer in the children with renal scars. New renal scars were observed in 12.5%.

Conclusions: fever and female sex were risk factors for the presence of renal scars, mainly in the dilated vesicoureteral reflux. The high incidence of renal scars in this study may be related to delayed diagnosis of vesicoureteral reflux.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(4):355-62: primary vesicoureteral reflux, renal scar.

1. Profª Adjunta Livre-Docente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP, disciplina de Nefrologia Pediátrica.

2. Profª Drª do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP, disciplina de Nefrologia Pediátrica, Doutora em Clínica Médica: área de Nefrologia.

3. Prof. Adjunto Livre-Docente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP, disciplina de Nefrologia Pediátrica.

Introdução

O retorno da urina da bexiga para o trato urinário superior é um evento anormal no ser humano e se constitui no refluxo vesicoureteral (RVU)¹. A frequência do RVU na criança varia inversamente com a idade². De 0,5% a 1% das crianças assintomáticas tem RVU, e estima-se que 35% de todas as crianças com infecção urinária sintomática terão RVU^{3,4}. A infecção urinária é o fator que mais comumente leva à descoberta do RVU⁵.

Em 1975, descreveu-se que infecção urinária presente em pacientes com refluxo vesicoureteral estava associada com formação de lesão do parênquima renal, admitindo-se que o RVU era o pré-requisito para a formação de novas lesões renais⁶.

Na última década, houve reconhecimento de que outros fatores, como a virulência bacteriana, a disfunção vesical, a suscetibilidade genética, além do RVU, causam ou contribuem para o desenvolvimento da lesão renal^{7,8}.

O estabelecimento da lesão renal pode implicar na presença de seqüelas nos pacientes; cerca de 6% a 13% das crianças com cicatrizes renais desenvolverão hipertensão arterial, e em 5% a 10% constituem causa de insuficiência renal crônica⁵.

A identificação de crianças com RVU em idades precoces oferece a oportunidade de prevenir episódios de pielonefrite aguda e possível formação de cicatrizes renais. Uma vez diagnosticada a cicatriz renal, há necessidade de seguimento contínuo da criança, devido às implicações decorrentes dessas lesões, e o estudo de fatores associados à formação de cicatrizes renais pode ser de utilidade na avaliação desses pacientes.

O objetivo deste estudo foi verificar a incidência de cicatriz renal em pacientes com refluxo vesicoureteral primário, comparando com sexo, idade no diagnóstico, infecção febril, grau do refluxo e tipo de bactéria.

Métodos

Casuística

Estudo retrospectivo de casos selecionados dentre 159 crianças com infecção urinária, matriculadas e acompanhadas no ambulatório da Disciplina de Nefrologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, um serviço de referência secundária e terciária em pediatria, no período entre janeiro de 1992 a dezembro de 2001. No referido período, 69/159 (43,4%) dos pacientes apresentaram RVU, destes, 60 apresentaram o RVU primário, porém 58 pacientes realizaram o exame de cintilografia renal com DMSA, no início do seguimento, constituindo-se a população estudada. Avaliou-se crianças de ambos os sexos, com idade entre dois meses a 11 anos (média de $3,1 \pm 2,8$ anos), portadoras de infecção urinária e refluxo vesicoureteral primário (RVU).

Foram excluídas as crianças com período de seguimento menor que seis meses e as portadoras de patologias associadas à presença de RVU secundário, como válvula de uretra posterior ou bexiga neurogênica, ou síndrome de Prune Belly, ou padrão anormal da micção. As anormalidades do padrão da micção foram identificadas pela história clínica positiva de sintomas como perda de urina diurna com ou sem perda noturna, incontinência urinária de urgência, frequência maior de micção associados com infecção urinária recorrente, constipação intestinal, perda fecal que usualmente se inicia no período de treinamento do controle miccional; e pelas anormalidades detectadas na ultra-sonografia, como espessamento vesical maior de 3 mm com a bexiga cheia, capacidade vesical maior de dois desvios padrão que o normal para a idade, e resíduo pós-miccional maior que 5% do total do volume vesical⁹.

O diagnóstico de infecção urinária foi realizado pela cultura de urina, sendo esta coletada por cateterização vesical em crianças menores de dois anos, e por jato intermediário nas crianças maiores¹⁰. Coletas de urina com uso de saco coletor ou preferentemente por jato médio poderão ser efetuadas, desde que realizadas com técnicas adequadas¹¹.

O trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Parâmetros clínicos: sexo, idade no início dos sintomas, idade no início de seguimento no serviço, peso e estatura¹², sintomas da infecção urinária apresentados no momento do diagnóstico. A febre foi um dos sintomas mais frequentes. Obteve-se, através de questionário, a informação de ocorrência de febre, perguntando-se sobre a aferição da temperatura corporal realizada no serviço, quando a criança foi atendida em nível de pronto-socorro, ou em outro local de atendimento.

Estudo por imagem: em todas as crianças, a pesquisa do RVU foi realizada após o diagnóstico de infecção urinária. O diagnóstico do RVU foi realizado pela uretrocistografia miccional (UCM). No serviço, em crianças com infecção urinária, a UCM é realizada em crianças de zero a cinco anos, de ambos os sexos; em meninos, em todas as faixas etárias; em meninas, acima de cinco anos, com infecção de repetição e/ou com presença de dilatações diagnosticadas à ultra-sonografia renal, ou com suspeita de instabilidade vesical. O grau do RVU foi classificado de I a V, de acordo com classificação internacional do RVU¹³. A UCM foi realizada no período mínimo de quatro semanas após tratamento da infecção urinária. Considerou-se RVU dilatado as unidades renais com RVU de grau III a V, e não dilatado, as com RVU de grau I e II. No caso do paciente com RVU bilateral, considerou-se o RVU de maior grau.

A presença de cicatrizes renais foi avaliada pela cintilografia renal com DMSA, realizada no período mínimo de

cinco meses após tratamento da infecção urinária. O exame foi repetido em 40 crianças, e os resultados foram considerados a partir do primeiro e último exames. O exame foi realizado no Serviço de Medicina Nuclear da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, pelo responsável do Serviço, com conhecimento do diagnóstico de infecção urinária prévia e nem sempre com conhecimento do diagnóstico de RVU. A presença de cicatriz renal foi diagnosticada como presença de áreas de hipocaptção no parênquima renal. A cicatriz renal foi avaliada em pacientes e em unidades renais; considerou-se presença ou ausência de cicatriz renal.

Tratamento: em 37 crianças (60%), foram prescritos antibióticos (cefalexina ou amicacina ou gentamicina ou cefuroxima ou ceftriaxone), principalmente nas menores de dois anos (20/31-64,5%). Após o tratamento inicial, instituiu-se tratamento profilático com cefalexina ou ácido nalidíxico ou nitrofurantoína em todas as crianças. Correção cirúrgica foi realizada em 2 de 26 ureteres com RVU de grau III, em 9 de 10 de grau IV e em 2 de grau V.

Análise estatística

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão, mediana ou porcentagem.

Na análise dos dados, utilizou-se um *software* para computador intitulado SAS para PC, versão 6.12 (SAS Institute, Cary, NC). Utilizou-se teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando pertinente, na avaliação da proporção entre sexo masculino ou feminino, faixa etária \leq ou $>$ de dois anos no início do seguimento, presença ou não de febre, agente etiológico (*E. coli* ou outro), RVU dilatado e não dilatado, e lateralidade do RVU dos pacientes com RVU e cicatriz renal.

Utilizou-se prova não paramétrica de Mann-Whitney na comparação entre medianas da presença ou ausência de cicatriz renal, com o intervalo entre o aparecimento dos sintomas e a consulta no Serviço, e com a idade do paciente no início dos sintomas.

Os dados que na análise univariada apresentaram valor de $p < 0,25$ foram, posteriormente, submetidos à análise multivariada, utilizando-se o modelo de regressão logística, com a finalidade de avaliar simultaneamente a influência das diversas variáveis na incidência da cicatriz renal¹⁴. Significância estatística foi definida como $p \leq 0,05$.

Resultados

A Tabela 1 apresenta as características clínicas quanto à idade, sexo, grau e lateralidade do RVU dos pacientes.

Tabela 1 - Características clínicas quanto à idade, sexo e lateralidade do refluxo vésico-ureteral (RVU) dos pacientes

| Característica | Sexo masculino 13 | Sexo feminino 45 | Total (%) 58 (100) |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|
| Idade no início dos sintomas | | | |
| Até 1 ano | 9 | 30 | 39 (67,2) |
| > 1 ano | 4 | 15 | 19 (32,8) |
| Idade no diagnóstico do RVU | | | |
| Até 1 ano | 6 | 6 | 12 (20,7) |
| 1 a 2 anos | 5 | 13 | 18 (31,0) |
| 2 a 4 anos | 0 | 8 | 8 (13,8) |
| > 4 anos | 2 | 18 | 20 (34,5) |
| RVU | | | |
| Unilateral | | | |
| Não dilatado (I a II) | 4 | 10 | 14 (24,2) |
| Dilatado (III a V) | 4 | 14 | 18 (31,0) |
| Bilateral | | | |
| Não dilatado / não dilatado | 1 | 7 | 8 (13,8) |
| Não dilatado / dilatado | 2 | 7 | 9 (15,5) |
| Dilatado / dilatado | 2 | 7 | 9 (15,5) |

Observou-se 77,6% de crianças do sexo feminino e 22,4% do masculino, e idade menor ou igual a dois anos em 51,7% das crianças. A maioria apresentava-se com a curva de peso e/ou estatura dentro da normalidade, oito crianças apresentaram peso abaixo do percentil 5 e 7 e estatura abaixo do percentil 5. Todas apresentavam a pressão arterial nos níveis de normalidade.

Febre foi observada em 84,5% dos pacientes, e a febre como único sintoma ocorreu em 39,6% (23/58). Outros sintomas isolados, ou associados à febre, foram hematúria macroscópica em 17,2%, dor abdominal em 13,8%, peso estacionário em 10,3%, e disúria em 10,3%. Em 48 crianças (82,8%) os sintomas da infecção urinária iniciaram-se antes dos 2 anos de idade.

O agente etiológico mais freqüente foi a *E. coli* em 46 crianças (79,4 %), seguido por *Proteus* em 5 (8,6%), *Enterobacter* em 4 (6,9%), *Klebsiella* em 2 (3,4%) e *Enterococcus faecalis* em 1 (1,7%).

Refluxo vesicoureteral unilateral foi observado em 32 crianças (55,2%) e bilateral em 26 (44,8%). Em 36 crianças (62,1%) foi observado RVU dilatado, destas, nove apresentavam RVU de grau IV, e duas de grau V. O total de unidades renais com RVU foi de 84, nestas, observou-se RVU de grau I em 18 (21,4%), grau II em 21 (25,0%), grau III em 33 (39,3%), grau IV em 10 (11,9%), e grau V em duas (2,4%).

A Tabela 2 apresenta o número de pacientes com cicatriz renal em relação ao sexo, grau e lateralidade do RVU.

No DMSA inicial, 32 crianças (55,2%) apresentaram cicatrizes renais. Duas crianças do sexo feminino, uma com 11 anos e RVU grau II à esquerda, e outra com 6 anos e 6 meses, com RVU bilateral, grau I à direita e IV à esquerda, apresentaram exclusão renal do lado do RVU grau II e do grau IV, respectivamente. Pela dificuldade de diferenciar se a exclusão renal era decorrente de cicatriz ou lesão congênita, não se considerou presença de cicatriz nesses rins excluídos.

A Tabela 3 apresenta a análise estatística da comparação dos parâmetros sexo, faixa etária no seguimento, febre, agente etiológico, grau e lateralidade do RVU entre os pacientes com ou sem cicatriz renal.

Nos pacientes com cicatriz renal, observou-se maior e significativa proporção de crianças do sexo feminino e tendência à proporção maior de crianças acima de 2 anos de idade.

A mediana da idade no início dos sintomas foi significativamente maior nas crianças com cicatrizes renais (mediana=1 ano, P25=0,6 e P75=1,9 *versus* mediana=0,6 ano, P25=0,25 e P75=1,0, p=0,04). A mediana do intervalo entre o início dos sintomas e a primeira consulta foi significativamente maior nas crianças com cicatrizes renais

Tabela 2 - Número de pacientes com cicatriz renal em relação ao sexo, grau e lateralidade do refluxo vésico-ureteral (RVU)

| | Sexo masculino | Sexo feminino | Total (%) |
|---|----------------|---------------|-----------|
| | 13 | 45 | 58 |
| Número de pacientes com cicatriz renal | 4 | 28 | 32 (55,2) |
| RVU unilateral | | | |
| Não dilatado (I a II) | 0 | 4 | 4 (12,5) |
| Dilatado (III a V) | 4 | 9 | 13 (40,6) |
| RVU bilateral * | | | |
| + não dilatado / + não dilatado | 0 | 2 | 2 (6,3) |
| - não dilatado / + não dilatado | 0 | 2 | 2 (6,3) |
| + não dilatado / + dilatado | 0 | 1 | 1 (3,1) |
| + não dilatado / - dilatado | 0 | 1 | 1 (3,1) |
| - não dilatado / + dilatado | 0 | 4 | 4 (12,5) |
| - dilatado / + dilatado | 0 | 2 | 2 (6,3) |
| + dilatado / + dilatado | 0 | 3 | 3 (9,3) |

*=nos pacientes com RVU bilateral, o sinal – indica ausência de cicatriz renal, e + indica presença de cicatriz renal.

Tabela 3 - Análise estatística da comparação dos parâmetros sexo, faixa etária no seguimento, febre, agente etiológico, grau e lateralidade do RVU entre os pacientes com ou sem cicatriz renal

| Parâmetro | Nº crianças com cicatriz renal | Nº crianças sem cicatriz renal | Total | p* |
|---|--------------------------------|--------------------------------|-------|------|
| Sexo masculino / feminino | 4/28 | 9/17 | 13/45 | 0,04 |
| Faixa etária ≤ 2 anos / > 2 anos | 12/20 | 18/8 | 30/28 | 0,06 |
| Febre presente / ausente | 30/2 | 19/7 | 49/9 | 0,03 |
| Agente etiológico <i>E.coli</i> / outro | 27/5 | 19/7 | 46/12 | 0,14 |
| RVU dilatado / não dilatado | 23/9 | 13/13 | 36/22 | 0,04 |
| RVU unilateral / bilateral | 17/15 | 15/11 | 32/26 | 0,77 |

* significante $p \leq 0,05$.

(mediana=1,3 anos, P25=0,5 e P75=3,0 *versus* mediana=0,6 anos, P25=0,3, P75=1,3, $p=0,04$).

Houve maior e significativa proporção de crianças que apresentaram febre. Nas crianças com RVU dilatado, 33 apresentaram febre, comparadas a 16 com RVU não dilatado, $p=0,05$.

Não houve diferença estatística significativa entre a identificação de *E. coli* ou outra bactéria nas crianças com cicatriz renal.

Considerando as 84 unidades renais com RVU, as cicatrizes renais foram observadas em: 6/18 (33,3%) com RVU de grau I, 6/22 (27,3%) de grau II, 16/35 (45,7%) de grau III, 7/10 (70,0%) de grau IV, e 1/2 (50%) de grau V. As cicatrizes renais foram observadas em maior e significativa proporção nas unidades com RVU dilatado, comparadas às com RVU não dilatado, não se observou diferença estatística significativa entre RVU unilateral e bilateral.

Os resultados da análise multivariada revelaram que os fatores de risco significativos na incidência de cicatriz renal foram o sexo feminino e a presença de febre. O cálculo de risco de ocorrência de cicatriz renal, sob a forma de chances ou *odds ratio*, demonstrou que crianças do sexo feminino apresentam risco de 4,12 vezes maior que as do sexo masculino (IC 95% = 1,046–16,215; $p=0,04$); e crianças de ambos os sexos, com febre, apresentam risco de 6,19 vezes maior que as sem febre (IC 95% = 1,111–34,512; $p=0,03$).

A avaliação da evolução da cicatriz renal pelo DMSA foi realizada em 40 crianças, 21 com RVU bilateral. O intervalo de tempo da avaliação entre o primeiro e o último

exame foi semelhante nos pacientes com ausência de cicatriz no DMSA inicial (1 a 3 anos, média de $2,1 \pm 0,7$ anos) e nos com cicatrizes renais (6 meses a 6 anos, média de $2,7 \pm 1,8$ anos).

Dentre 16 crianças com ausência de cicatriz renal no DMSA inicial, quatro (25%) desenvolveram cicatrizes renais no período médio de $2,4 \pm 0,5$ anos. Nestas, duas eram do sexo feminino, com idades de 7 e 11 meses, apresentavam RVU unilateral grau III e tiveram infecção de repetição no seguimento. Uma criança do sexo feminino, de 1 ano e 4 meses, com RVU grau II unilateral, não apresentou infecção de repetição, mas desenvolveu cicatriz renal no período de 2 anos e 3 meses de seguimento. Um menino de 5 anos e 5 meses, com RVU graus V e I, não apresentava cicatriz renal no DMSA inicial, porém, no período de 1 ano, desenvolveu cicatriz na unidade renal com RVU de grau V, e não teve infecção de repetição.

Dentre 24 crianças com cicatriz renal no DMSA inicial, uma (4,2%) teve aumento da cicatriz renal no período de 1 ano e 4 meses de seguimento, era portadora de RVU bilateral grau III com cicatriz em apenas um dos rins no DMSA inicial, e apresentou infecção de repetição. Em 23 pacientes (95,8%), a cicatriz renal permaneceu inalterada em relação ao exame inicial. No total de 40 pacientes com RVU, 5 (12,5%) desenvolveram novas cicatrizes renais.

Discussão

No presente estudo, a porcentagem de pacientes com cicatriz renal foi semelhante à descrita na literatura, cuja

incidência varia entre 30% a 70%¹⁵⁻¹⁹. A variação desta incidência em parte é influenciada pelo método de diagnóstico da cicatriz renal. Estudos cujos diagnósticos da cicatriz renal foram realizados pela urografia excretora revelaram incidência entre 34% a 49%^{14,16,20}. Estudos de pacientes portadores de RVU com avaliação pelo DMSA em 3 meses a 2 anos após o quadro agudo de infecção urinária detectaram a presença de cicatrizes renais em 36% a 52% dos rins^{7,21}. A cintilografia renal com DMSA é considerada o exame mais sensível no diagnóstico de cicatriz renal^{22,23}, e é possível que isso seja o fator da maior incidência (55,2%) observada neste trabalho.

A quantificação da área de lesão renal pela cintilografia com DMSA é utilizada na diferenciação entre cicatriz renal congênita e adquirida²⁴. Diminuição global da captação do radionúclídeo indica alteração congênita, enquanto defeitos focais de captação indicam cicatrizes adquiridas²⁴. As duas crianças com exclusão renal ao DMSA poderiam ser consideradas como portadoras de alteração congênita. Os defeitos focais da captação do radionúclídeo são relatados em crianças com maiores idades²⁵. Os dados do nosso trabalho sugerem que os pacientes com cicatriz renal apresentaram a forma adquirida, uma vez que observamos proporção maior dessas lesões em crianças maiores.

Em crianças predominantemente meninos, nos quais foi feita a detecção de refluxo vesicoureteral grave (de graus III a V) na ultra-sonografia renal no pré-natal, a incidência de cicatrizes renais obtidas pelo DMSA é de 17% a 60%^{7,25}. Na ausência de infecção urinária prévia, essas lesões são explicadas por fenômenos que ocorreram no desenvolvimento renal, resultando em displasia e/ou hipoplasia renal⁷. Nesse estudo, 3 entre 4 meninos com RVU dilatado e cicatriz renal tinham idade inferior a 1 ano e, apesar do diagnóstico do RVU e da cicatriz renal terem sido realizados após infecção urinária, é possível que parte das cicatrizes possam ter essa origem.

Fator pouco descrito é a influência do sexo em crianças com RVU e cicatriz renal. Diferente ao observado em nosso trabalho, há relatos de maior proporção de meninos com cicatriz renal²⁵ ou da ausência da influência do sexo na incidência de cicatriz renal⁹. Entretanto, no presente estudo, o sexo feminino foi fator de risco significativo na incidência da cicatriz renal. Este fato pode ser devido à maior suscetibilidade para infecção urinária em meninas, após os primeiros 6 meses de idade, uma vez que o comprimento curto da uretra facilita o acesso da bactéria à bexiga⁵. O RVU e a capacidade de adesão da *E. coli* às células uroepiteliais facilitam a ascensão da bactéria à bexiga⁵. Associado aos fatores citados, é de conhecimento a alta taxa de recorrência da infecção urinária em meninas⁵. Assim, é aconselhável o seguimento constante de crianças, principalmente do sexo feminino, portadoras de infecção urinária febril e RVU com ou sem cicatrizes renais.

Nas crianças com infecção urinária, a idade precoce tem sido relacionada ao aumento de risco para presença de

cicatriz renal quando avaliada pela urografia excretora²⁶. No entanto, utilizado-se o DMSA, encontrou-se maior frequência de lesão permanente em crianças acima de 2 anos²⁷.

Em crianças com RVU, as cicatrizes renais avaliadas pela urografia excretora ou pelo DMSA foram mais incidentes em menores de 2 anos^{20,21}. No presente estudo, a presença de cicatrizes renais foi maior em crianças acima de 2 anos. Tal fato pode estar associado à maior proporção de crianças maiores de 2 anos no estudo, com provável diagnóstico tardio de infecção urinária.

Na presença de refluxo vesicoureteral, 80% a 90% de pacientes com infecção urinária febril apresentam alterações do DMSA compatíveis com quadro de pielonefrite aguda^{7,24}. No presente estudo, as crianças que apresentaram febre provavelmente apresentaram quadro pielonefrítico, cuja resolução resultou em cicatrizes renais detectadas pelo DMSA, uma vez que a presença de febre foi fator de risco nos pacientes com RVU e cicatriz renal. Além disso, houve retardo entre os sintomas apresentados e a primeira consulta. Estudos relataram correlação entre a gravidade das cicatrizes renais em crianças com RVU e o tempo de retardo no diagnóstico²⁸.

Entre os agentes de virulência bacteriana da *E. coli*, tem-se enfatizado a importância da fimbria P como fator de aderência e contribuição na formação de cicatrizes renais²⁹. Em crianças com pielonefrite, observou-se semelhante proporção da presença de *E. coli* entre as que desenvolveram e as que não desenvolveram cicatrizes renais³⁰, semelhante ao que ocorreu neste trabalho. Tem-se questionado o risco da maior formação de cicatrizes em pacientes com infecção pela *E. coli* P fimbriada^{7,25,30}.

Atualmente, alguns autores questionam o papel do refluxo vesicoureteral no desenvolvimento de cicatrizes renais, uma vez que, em alguns trabalhos de seguimento de pacientes pós-pielonefrite, ocorreu maior proporção de cicatrizes renais quando não há o refluxo vesicoureteral²⁴. Embora as evidências de que a infecção do parênquima renal e não o RVU seja o pré-requisito para a formação das cicatrizes renais²⁴, estas são mais comuns nos rins com RVU de grau III ou graus maiores, quando comparados com rins sem RVU ou com RVU de grau leve^{17,21,24}, esses achados foram semelhantes aos nossos.

Estudo de seguimento por cinco anos, para avaliação de cicatriz renal pelo DMSA, relatou a incidência de 17% de alterações nesse exame, observados predominantemente em crianças menores de 2 anos, com RVU bilateral de grau IV²¹; a incidência de novas cicatrizes foi semelhante ao observado no presente estudo.

Neste estudo, a febre e o sexo feminino foram fatores de risco para presença de cicatrizes renais, principalmente no RVU dilatado. A alta incidência de cicatrizes renais pode estar relacionada ao retardo do diagnóstico do RVU, e a

baixa incidência de cicatrizes renais ao emprego de antibióticos profiláticos e ao controle da infecção urinária.

Em decorrência dos achados deste estudo e da vasta literatura a respeito do RVU primário, com relatos contrastantes nos vários aspectos abordados, salienta-se a importância do diagnóstico precoce do RVU em crianças com

infecção urinária febril, o emprego efetivo de profilaxia com antibióticos ou quimioterápicos para o controle da infecção. Para o esclarecimento dos pontos obscuros em relação à “nefropatia do refluxo”, é importante que estudos de grandes amostras de pacientes sejam realizados, empregando-se modelos multivariados quanto às técnicas de análise estatística.

Referências bibliográficas

- Denes FT, Arap S. Refluxo vésico-ureteral na infância. *J Pediatr (Rio J)* 1995;71:183-8.
- International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children. *J Urol* 1981;125:277-83.
- Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl* 1975;8 Suppl 4:65-72.
- Bisset GS, Strife JL, Dunbar JS. Urography and voiding cystourethrography: findings in girls with urinary tract infection. *Am J Roentgenol* 1987;148:479-82.
- Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, editores. *Pediatric Nephrology*. 4ª ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999. p. 835-50.
- Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 1975;48 Suppl 13:1-26.
- Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol* 1997;11:108-20.
- Weiss RA. Update on childhood urinary tract infection and reflux. *Semin Nephrol* 1998;18:264-9.
- Goldraich NP, Goldraich IH. Follow-up of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 1992;148:1688-92.
- American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103:843-52.
- Macedo CS, Riyuzo MC, Fekete SMW, Trindade AAT, Bastos HD. Infecção do trato urinário na criança - estudo retrospectivo. *Revista Paulista de Pediatria* 2002;20:169-78.
- Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am J Clin Nutr* 1979;32:607-29.
- Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International Reflux Study in Children. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 1985;15:105-9.
- Collett D. Modeling binary data. London: Chapman and Hall; 1991.
- Smellie JM, Normand IC, Katz G. Children with urinary tract infection: a comparison of those with and without vesicoureteric reflux. *Kidney Int* 1981;20:717-22.
- Olbing H, Claesson I, Ebel KD, Seppanen U, Smellie JM, Tamminen-Mobius T, et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux; a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European Branch). *J Urol* 1992;148 (5 Pt 2):1653-6.
- Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr* 1996;129:815-20.
- Goldman M, Bistrizter T, Horne T, Zoareft I, Aladjem M. The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2000;14:385-8.
- Martinell J, Hansson S, Claesson I, Jacobsson B, Lidin-Janson G, Jodal U. Detection of urographic scars in girls with pyelonephritis followed for 13-38 years. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1006-10.
- Diniz VS, Silva LM, Siqueira AL. Refluxo vesicoureteral primário em crianças: seguimento. *J Bras Nefrol* 1993;15:19-29.
- Polito C, La Manna A, Rambaldi PF, Nappi B, Mansi L, Di Toro R. High incidence of a generally small kidney and primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000;164:479-82.
- Piepsz A, Tamminen-Möbius T, Reiners C, Heikkilä J, Kivisaari A, Nilsson NJ, et al. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe vesico-ureteral reflux dimercaptosuccinic acid findings. *Eur J Pediatr* 1998;157:753-8.
- Goldraich NP, Goldraich IH. Update on dimercaptosuccinic acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1995;9:221-6.
- Garin EH, Orta-Sibu N, Campos A. Primary vesicoureteral reflux in childhood. *Adv Pediatr* 2002;49:341-57.
- Crabbe DC, Thomas DF, Gordon AC, Irving HC, Arthur RJ, Smith SE. Use of 99m-technetium-dimercaptosuccinic acid to study patterns of renal damage associated with prenatally detected vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992;148:1229-31.
- Berg UB, Johansson SB. Age as a main determinant of renal functional damage in urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1983;58:963-9.
- Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997;349:17-9.
- Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *BMJ* 1994;308:1193-6.

29. Majd M, Rushton HG, Jantusch B, Wiedermann BL. Relationship among vesicoureteral reflux, P-fimbriated *Escherichia coli*, and acute pyelonephritis in children with febrile urinary tract infection. *J Pediatr* 1991;119:578-85.
30. Rushton HG, Majd M, Jantusch B, Wiedermann BL, Belman AB. Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis: evaluation with 99m technetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Urol* 1992;147:1327-32.

Endereço para correspondência:

Dra. Célia S Macedo

Dep. de Pediatria da Fac. de Medicina de Botucatu- UNESP

Rubião Jr., s/n°

CEP 18618-970 – Botucatu, SP

Telefax: (14) 6802.6274

E-mail: pediatri@fmb.unesp.br