

REFLUXO VESICoureTERAL - ATUALIZAÇÕES

EM PEDIATRIA

- ARTIGO DE REVISÃO -

Tatiana de Paiva Melo Oliveira

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Email: tattiana.melo92@hotmail.com

Orientadora: Dra. Ana Carolina Gonçalves Cordinhã

Coorientadora: Professora Doutora Guiomar Gonçalves Oliveira

Área Científica de Pediatria

Hospital Pediátrico de Coimbra

Morada: Rua Dr. Afonso Romão, 3030 Coimbra, Portugal

Coimbra, Março de 2016

Índice geral

Índice de figuras	4
Lista de abreviaturas.....	5
Resumo.....	6
Abstract	7
1. Introdução.....	8
2. Material e métodos	10
3. Refluxo vesicoureteral.....	11
3.1- Epidemiologia	11
3.2 - Etiopatogenia.....	12
3.3 - Clínica	13
3.4 - Diagnóstico.....	14
3.4.1 - Criança com infecção do trato urinário	15
3.4.2 - Criança com antecedentes de hidronefrose pré-natal	22
3.4.3 – Criança com antecedentes familiares de RVU.....	23
3.4.4 – Avaliação após o diagnóstico de refluxo	24
3.5. Tratamento.....	24
3.5.1 - Tratamento Conservador	24
3.5.2 - Tratamento Endoscópico	31
3.5.3 - Tratamento Cirúrgico.....	32
3.6. Prognóstico	33

4. Conclusão	35
5. Referências bibliográficas	37

Índice de figuras

Figura 1 - Representação esquemática do sistema de gradação de refluxo vesicoureteral do <i>International Reflux Study in Children</i> . Adaptado de: Coley BD. Vesicoureteral Reflux. Caffey's Pediatric diagnostic imaging. Twelfth Edition ed: Saunders; 2014.....	17
Figura 2 - Representação esquemática da abordagem <i>Bottom-up</i> (esquerda) e <i>Top-down</i> (direita). Adaptado de: Routh JC et al. <i>Economic and radiation costs of initial imaging approaches after a child's first febrile urinary tract infection</i> . Clin Pediatr (Phila). 2012.....	20
Figura 3 - Apresentação gráfica de ITU sintomática após randomização no estudo PRIVENT. Adaptado de: Craig JC et al. <i>Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children</i> . N Engl J Med. 2009	28
Figura 4 - Apresentação gráfica de ITU febril ou sintomática após randomização. Adaptado de: Hoberman A et al. <i>Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux</i> . N Engl J Med. 2014	28

Lista de abreviaturas

CAP: *Continuous antibiotics prophylaxis*

CUMS: Cistouretrografia miccional seriada

EAU: *European Association of Urology*

HPN: Hidronefrose pré-natal

ITU: Infecção do trato urinário

PAC: Profilaxia antibiótica contínua

PCT: Procalcitonina

PRIVENT: *Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children With Vesicoureteral Reflux and Normal Renal Tracts*

RIVUR: *Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux*

RVU: Refluxo vesicoureteral

UTI: *Urinary Tract Infection*

VCUG: *Voiding cystourethrogram*

VUR: *Vesicoureteral reflux*

Resumo

Introdução: O refluxo vesicoureteral (RVU) é a anomalia urológica mais comum em idade pediátrica, com uma prevalência estimada de 1-2% na população geral e de 30-50% em crianças com infecção do trato urinário (ITU). A sua presença é um fator de risco para ITU febril, podendo, em conjunto, levar a perda de parênquima renal. A dispersão de resultados em relação a eficácia da profilaxia antibiótica contínua (PAC) na prevenção de ITU recorrente evidenciada por estudos recentes motivou o desenvolvimento desta revisão de literatura.

Material e métodos: Foi feita uma revisão de trabalhos sobre o RVU publicados na base de dados informática do *National Center for Biotechnology Information*, na seção *PubMed* e na base bibliográfica informática da Elsevier, *ClinicalKey*. Os descritores utilizados foram: Vesicoureteral Reflux; Vesicoureteral reflux and Antibiotics Prophylaxis; Urinary Tract Infection. Adicionalmente foram consultados sítios de instituições médicas para a aquisição de *guidelines* e protocolos de conduta.

Resultados e conclusão: O RVU continua a ser uma área de muitas controvérsias, em que a fraca evidência dos estudos não permitiu ainda criar normas de orientação clínica. Estudos recentes permitiram provar a eficácia da PAC na prevenção de ITU recorrente, tendo o grupo de baixo risco menor benefício com a profilaxia relativamente ao alto risco em que os benefícios foram estatisticamente significativos. As recomendações europeias estão em conformidade com os estudos recentes, e sugerem uma decisão terapêutica baseada na estratificação de risco. Nenhum dos estudos foi capaz de estabelecer o papel da profilaxia na prevenção de cicatrizes renais. Novos estudos são necessários para se estabelecer associação.

Palavras-chave: Refluxo vesicoureteral; Infecção do Trato Urinário; Pediatria; Conduta; Profilaxia Antibiótica

Abstract

Introduction: Vesicoureteral reflux (VUR) is the most common urological abnormality in pediatrics age. Prevalence is about 1-2% in the general population and 30-50% in children with urinary tract infection (UTI). The presence of VUR is a risk factor for UTI, and together, they can lead to renal parenchyma loss. The dispersion of outcomes related to the efficacy of continuous antibiotics prophylaxis (CAP) in prevention of UTI reported by recent studies encouraged the achievement of this literature review.

Material and methods: A review of scientific papers published on computer database of National Center for Biotechnology Information, on PubMed section, and on computer database of Elsevier, ClinicalKey, was made. The descriptors used were: Vesicoureteral Reflux; Vesicoureteral reflux and Antibiotics Propylaxis; Urinary Tract Infection. Additionally, websites of medical institutions were consulted for acquisition of guidelines and management protocols.

Results and conclusion: VUR remains an area of much controversy, which the lack of evidence from investigations does not allow to establish standards of care yet. Recent studies were able to prove the efficacy of CAP in prevention of UTI recurrence. Also they reported that low risk group has less benefits of CAP while high risk group has significant benefits in prevention of UTI recurrence. European guidelines are consistent to these recent studies and they recommend a therapeutic decision based on risk stratification. None of these studies has been able to establish the role of CAP in prevention of renal scarring and further studies are required to find any association.

Keywords: Vesicoureteral Reflux; Urinary Tract Infection; Pediatrics; Disease management; Antibiotic Prophylaxis

1. Introdução

O RVU consiste no fluxo retrógrado de urina da bexiga para o trato urinário superior. Em condições normais, o refluxo é evitado durante a contração vesical pela compressão do ureter intravesical. A anomalia congênita da junção ureterovesical (JUV) com encurtamento do segmento intravesical do ureter pode resultar em encerramento incompleto ou inadequado deste mecanismo valvular (refluxo primário).^{1, 2} Menos frequentemente, o RVU pode ser adquirido, secundário a uma patologia subjacente que compromete o funcionamento da JUV (refluxo secundário). É a anomalia urológica mais comum em idade pediátrica, com uma prevalência estimada de 1-2% na população geral e de 30-50% em crianças com ITU.^{3, 4}

A apresentação clínica do RVU é muito variável e o valor da sua identificação e tratamento ainda não foi estabelecido⁵ dado o seu potencial elevado de resolução espontânea com o crescimento e maturação das estruturas anatómicas urinárias. Contudo, a sua presença é um fator de risco para a ITU febril, podendo, em conjunto, levar a perda de parênquima renal. Se esta perda for extensa poderá levar a insuficiência renal crónica, e até, em casos mais graves, evoluir para doença renal terminal.³

O RVU é uma das áreas mais difíceis e controversas da pediatria, não apenas no seu diagnóstico, mas também no seu rastreio, tratamento e seguimento. A emergência da PAC no início da década de 70 foi um importante marco no tratamento do RVU, permitindo que crianças fossem tratadas medicamente, onde até esta altura a cirurgia era o tratamento padrão. Estudos recentes⁶⁻¹⁰ têm mostrado resultados contraditórios em relação a sua eficácia, por conseguinte, novos trabalhos^{11, 12} têm surgido com o objetivo de compreender estes resultados heterogêneos. Esta dispersão de resultados na literatura sobre a eficácia da PAC na prevenção de ITU recorrente levou ao desenvolvimento desta revisão de literatura, de modo a expor a mais recente evidência que permita uma prática clínica mais sólida e fundamentada.

Com este trabalho, pretende-se reunir a melhor evidência sobre o RVU, no que respeita a aspetos da epidemiologia, etiopatogenia, clínica, diagnóstico, terapêutica e prognóstico.

2. Material e métodos

Foi feita uma revisão de trabalhos publicados sobre o RVU na base de dados informática do *National Center for Biotechnology Information*, na seção *PubMed* e na base bibliográfica informática da Elsevier, *ClinicalKey*. Os descritores utilizados foram: Vesicoureteral Reflux; Vesicoureteral reflux and Antibiotics Prophylaxis; Urinary Tract Infection.

Adicionalmente, foram consultados os sítios das instituições *American Urological Association*, *European Association of Urology* (EAU), *American Academy of Pediatrics* para a obtenção das suas respectivas *guidelines*. Foi também consultado o sítio da Administração Regional de Saúde do Centro para a obtenção de protocolos de conduta de ITU elaborados pelo Hospital Pediátrico de Coimbra.

Desta pesquisa foram selecionados 41 documentos, em texto integral, entre eles: artigos científicos originais, de revisão, capítulos de livros eletrónicos na área da Nefrologia, Urologia e Cirurgia Pediátrica, *guidelines* e protocolos de conduta, publicados entre 1983 e 2015, em inglês e em português, que incluíam indivíduos com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos.

Como critérios de exclusão foram considerados: idade superior a 18 anos, RVU secundário, populações de crianças com ITU sem RVU, descrições cirúrgicas e endoscópicas exaustivas e artigos disponíveis apenas em *abstract*.

Por último, realizou-se a leitura dos documentos, agrupando-os por subtemas “epidemiologia”, “etiopatogenia”, “clínica”, “diagnóstico”, “tratamento” e “prognóstico”.

3. Refluxo vesicoureteral

3.1- Epidemiologia

A prevalência estimada do RVU é de 1-2% na população pediátrica saudável, contudo a verdadeira prevalência do RVU é desconhecida.³ Alguns estudos apontam que este valor seja superior, podendo afetar crianças saudáveis numa frequência de 25 a 40%. Contudo esta nova estimativa é controversa.¹³ A dificuldade em calcular a sua prevalência deve-se ao facto de muitas crianças afetadas serem assintomáticas e à natureza invasiva dos meios de diagnóstico com limitações éticas de utilização em crianças saudáveis.^{4, 13}

A prevalência de RVU é dependente da idade, do género e da raça. Esta diminui com a idade, pelo seu potencial de resolução espontânea, sendo uma das raras malformações congénitas que pode remitir com a idade. O desenvolvimento de RVU é incomum depois dos 5 anos de idade.³ Os rapazes tendem a ter graus de maior gravidade, diagnosticados em idades mais jovens, contudo, o RVU neste género tem maior probabilidade de resolução espontânea do que nas raparigas.⁴ Na idade escolar o RVU é mais frequente nas raparigas.¹⁴ Esta variação relaciona-se com a predisposição a ITU associada ao género. Nos primeiros seis meses de vida a ITU é mais frequente nos rapazes. Depois dos seis meses a incidência aumenta nas raparigas e diminui progressivamente nos rapazes. A maior incidência de ITU conduz a avaliações mais frequentes e conseqüentemente aumenta a probabilidade de deteções de RVU na população avaliada.^{2, 15} Sabe-se que o RVU é menos comum, menos grave e tem resolução espontânea mais precoce em crianças afro-americanas. Esta diferença deve-se a um atraso na maturação do mecanismo anti-refluxo nas crianças caucasianas. A frequência de RVU torna-se similar em ambas as raças depois dos 10 anos de idade.²

De acordo com dados da EAU, a prevalência de RVU em crianças com ITU é de 30-50% (variável com a idade); com hidronefrose pré-natal (HPN) é de 16.2% (7-35%); com irmãos

com história de RVU é de 27.4% (3-51%); e entre crianças em que um dos pais tem antecedentes de RVU é de 35.7% (21.2-61.4%).⁴

3.2 - Etiopatogenia

O RVU pode ser primário ou secundário. O RVU primário resulta de uma anomalia congênita da JUV que cursa com o encurtamento do comprimento do ureter submucoso, levando a incompetência valvular.¹⁶ O RVU primário surge algumas vezes associado a outras anomalias congênitas do trato urinário, como: duplicação ureteral, ureterocelo, ectopia ureteral ou divertículo paraureteral. Cerca de 1 em 125 crianças tem duplicação do trato urinário superior.¹⁷

O fluxo normal anterógrado da urina para a bexiga depende de três fatores: da integridade funcional do ureter, da composição anatômica da JUV e da dinâmica funcional da bexiga. Qualquer anomalia num destes fatores, isolada ou em conjunto, provocará fluxo retrógrado de urina.²

A JUV está anatomicamente estruturada de modo a evitar o refluxo de urina para o ureter. Os ureteres entram na bexiga e atravessam o músculo detrusor em direção oblíqua. Eles têm um trajeto intramural (ureter intramural), e, de seguida, têm um percurso abaixo da camada mucosa (ureter submucoso). O comprimento do ureter submucoso é muito importante na prevenção do RVU,¹ havendo uma relação de 5:1 entre o comprimento do ureter intravesical e o seu diâmetro na JUV normal. Em JUV anómalas o *ratio* comprimento-diâmetro do ureter é de 1,4:1.²

A elevada incidência familiar de RVU (irmãos e descendência de crianças afetadas) motivou o seu estudo genético. Existe uma alta evidência de que o RVU primário tenha alguma base genética, contudo, esta não se encontra claramente definida. Propõe-se que para o refluxo haja

uma transmissão autossômica dominante com expressão variável ou herança multifatorial.¹⁸

Alguns genes implicados no desenvolvimento do trato urinário têm sido estudados como potenciais agentes envolvidos no RVU. Como o *Paired box gene 2 (PAX-2)*, que codifica um fator de transcrição regulador do rim, do sistema nervoso central e do desenvolvimento ocular no ratinho. No ser humano, mutações neste gene têm sido associadas a síndromes que envolvem colobomas, anomalias renais (hipoplasia, displasia, glomerulonefrites) e RVU. Porém, o gene *PAX-2* não tem demonstrado relação com o RVU primário não sindrômico no ser humano. O *Glial-derived neurotrophic factor (GDNF)* e o seu receptor *RET* estão envolvidos na formação da JUV no ratinho. Uma sobre-expressão do *RET* leva a inserção ureteral anormal que pode conduzir ao RVU. Já o gene da uroplaquina III está envolvido no desenvolvimento do urotélio. Outro gene estudado é o gene do receptor da angiotensina 2 (*AGTR2*), que está associado a muitas anomalias ureterais e renais, incluindo hipoplasia, duplicação do ureter, síndrome juncional (obstrução pieloureteral) e megaureter. Apesar destes genes estarem associados ao RVU em ratinhos, a sua associação com RVU em humanos não foi evidenciada. Mais estudos genéticos e moleculares serão necessários para se encontrar associações com o RVU.²

O RVU secundário é causado por patologias subjacentes que comprometem o funcionamento do mecanismo anti-refluxo da JUV. São exemplos o aumento de pressão intra-vesical por obstrução anatômica (válvulas da uretra posterior) ou funcional (bexiga neurogénica) do trato urinário inferior.

3.3 - Clínica

O RVU é, em si mesmo, assintomático,^{14, 19} com exceção de raros casos reportados de refluxo estéril que se manifestaram com dor lombar.¹⁹ Nestes casos assintomáticos, a detecção do RVU geralmente ocorre durante a investigação de crianças com HPN, durante a investigação de

membros de uma família afetada, durante a investigação de outras anormalidades urológicas congénitas (duplicação ureteral, ureterocelo com duplicação, ectopia ureteral, divertículo paraureteral) ou durante a investigação de litíase renal. O RVU pode ser identificado no contexto do estudo de hipertensão arterial, de proteinúria ou de doença renal crónica associada a nefropatia de refluxo não reconhecida previamente. Também a ITU, sintomática ou não, a complicar a gravidez ou mesmo a pré-eclâmpsia pode constituir a primeira manifestação do RVU.¹

O RVU é mais frequentemente diagnosticado na sequência da investigação de ITU,¹ em que a presença de refluxo facilita o transporte de bactérias da bexiga para o trato urinário superior, predispondo o rim à infeção (pielonefrite). A clínica de ITU em crianças não está sempre associada a sintomas típicos como disúria, polaquiúria e dor lombar. Crianças mais jovens podem apresentar sintomas inespecíficos como febre, letargia, anorexia, náuseas, vômitos e má evolução estaturó-ponderal, sendo por isso desejável um elevado índice de suspeição.³

3.4 - Diagnóstico

Independentemente das circunstâncias clínicas anteriormente descritas que conduzem ao diagnóstico de RVU, o diagnóstico definitivo implica o recurso a exames imagiológicos. Classicamente, a avaliação inicial exige a realização de uma ecografia renovesical seguida de CUMS. Os critérios para a realização de CUMS não são rígidos e devem ser individualizados em função da condição clínica da criança e dos achados ecográficos. O momento para a sua realização também é fonte de controvérsia.

Para seguimento e rastreio familiar a cistografia isotópica poderá ser uma alternativa à CUMS. Estes exames e as suas respetivas indicações serão discutidas em pormenor mais adiante. Quando indicado, uma cintigrafia renal poderá ser realizada para avaliação de lesões definitivas do parênquima renal.

3.4.1 - Criança com infecção do trato urinário

A ITU deve ser adequadamente confirmada com análise do sedimento urinário e urocultura e o tratamento apropriado iniciado.

A. Ecografia renovesical

É recomendada a realização de uma ecografia renovesical com o objetivo de detetar alterações que possam exigir futura investigação. Este exame permite avaliar a ecogenicidade do parênquima e o tamanho renal para a sua monitorização. O momento da ecografia é variável e dependente da situação clínica. Recomenda-se a sua realização nas primeiras 48 horas nos casos clínicos graves de ITU ou quando há má resposta ao tratamento instituído. Nos restantes quadros o exame poderá ser adiado e realizado após a fase aguda da infeção. Uma ecografia durante a fase aguda poderá levar achados anómalos falsos positivos, uma vez que são comuns alterações do tamanho, da forma dos rins e da ecogenicidade do parênquima devido ao edema provocado pela infeção. As endotoxinas da *Escherichia coli* (*E.coli*) podem provocar dilatação que se confunde com hidronefrose, pionefrose ou obstrução.²⁰ O protocolo em vigor do Serviço de Urgência do Hospital Pediátrico de Coimbra²¹ recomenda que a ecografia deva ser realizada durante o tratamento da ITU se a criança tem 3 anos de idade ou menos, má resposta clínica após 48-72 horas de terapêutica empírica (não explicada por resistência microbiológica), infeção por outros microrganismos que não *E. coli* ou *Proteus*. Nos restantes casos deverá ser realizada até 8 semanas após o episódio de infeção.

As vantagens da ecografia estão relacionadas com o facto de este ser um método não invasivo, sem exposição à radiação ionizante, facilmente acessível, com baixos custos e riscos.^{5, 20} No entanto, a ecografia é um método examinador-dependente, não faz diagnóstico de RVU, não permite uma avaliação funcional, não é sensível para a deteção de cicatriz renal e é menos sensível para a deteção de pielonefrite aguda comparativamente ao cintigrama renal.¹

B. Cistouretrografia Miccional Seriada (CUMS)

É um exame que requer cateterização vesical e administração de um contraste iodado hidrossolúvel, seguido da aquisição de imagens durante o preenchimento e o esvaziamento vesical.^{5, 22} É o método *gold standard* para o diagnóstico de RVU e o único que permite a sua classificação de acordo com o *International Reflux Study in Children System* (Figura 1).^{13, 23}

Na abordagem de crianças dos 2 aos 24 meses com primeira ITU febril não se recomenda a realização de CUMS de rotina,²⁰ exceto quando há alterações ecográficas ou cintigráficas relevantes (hidronefrose, cicatriz ou outros achados sugestivos de RVU de alto grau ou uropatia obstrutiva), jato urinário fraco, organismo não *E. coli* ou história familiar de doença renal ou urológica. A recorrência de uma ITU febril também é uma recomendação para a sua realização neste grupo etário.^{20, 21} O momento é controverso, alguns autores sugerem a sua realização 2 a 4 semanas após a infecção, porém, o mais importante é garantir a esterilidade da urina antes do procedimento.¹⁵ As crianças devem estar sob profilaxia antibiótica desde o dia anterior à realização do exame e até dois dias depois.²¹

A CUMS é um procedimento amplamente disponível, com técnica e interpretação reprodutíveis e fornece informações anatômicas do trato urinário.²⁴ Entre os aspetos negativos associados a este procedimento estão a sua natureza invasiva com necessidade de cateterização uretral e o seu risco de indução de infecção, além da exposição à radiação.¹³

Classificação do RVU pela *International Reflux Study in Children*²³:

O sistema de classificação é baseado na aparência da CUMS, sendo o grau I o mais leve e o grau V o mais grave.¹⁷ No caso de atingimento bilateral o RVU é graduado de acordo com o lado mais grave.

Esta classificação tem valor prognóstico: graus mais baixos têm melhor prognóstico que os mais graves.²⁵ O grau do RVU também é levado em consideração na seleção do tratamento mais apropriado (cirurgia aberta *versus* tratamento endoscópico).¹⁸

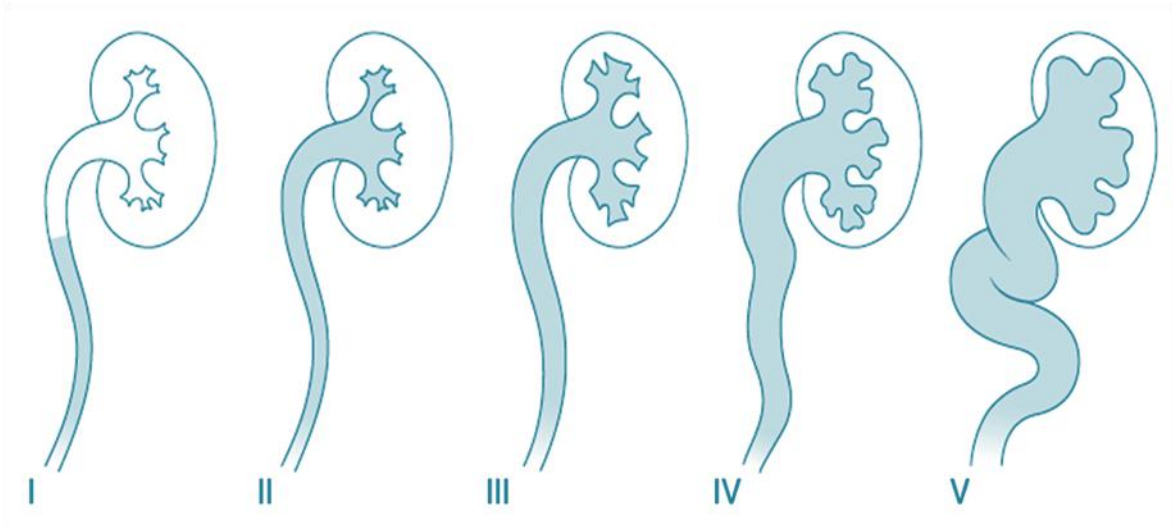


Figura 1 - Representação esquemática do sistema de graduação de refluxo vesicoureteral do *International Reflux Study in Children*. Adaptado de: Coley BD. Vesicoureteral Reflux. Caffey's Pediatric diagnostic imaging. Twelfth Edition ed: Saunders; 2014

Grau I: Refluxo atinge apenas o ureter.

Grau II: Refluxo atinge o ureter e o sistema pelocalicial, sem dilatação.

Grau III: Dilatação leve a moderada e/ou tortuosidade do ureter e leve a moderada dilatação da pelvis renal, sem distorção calicial.

Grau IV: Dilatação moderada e/ou tortuosidade do ureter e moderada dilatação da pelvis renal e cálices. Distorção da morfologia calicial mas manutenção da impressão papilar na maioria dos cálices.

Grau V: Dilatação grosseira e tortuosidade do ureter, pelvis renal e cálices. Desaparecimento das impressões papilares na maioria dos cálices.

C. Cistografia isotópica

Direta

É um exame que requer cateterização vesical e injeção de um radiofármaco (^{99m}Tc -pertechnetate).²⁶ Tipicamente não é o estudo primário realizado para a identificação de RVU.¹ É preferível no rastreio familiar e nos estudos de seguimento para determinação da resolução espontânea ou resolução após correção cirúrgica,^{14, 16} uma vez que implica doses muito mais baixas de radiação comparativamente à CUMS.⁴ As limitações deste procedimento estão relacionadas com o facto de não se conseguir graduar o refluxo no mesmo sistema que a CUMS. A cistografia isotópica classifica o RVU em ligeiro (sobreponível ao grau I da CUMS), moderado (sobreponível ao grau II e III da CUMS) e grave (sobreponível ao grau IV e V da CUMS).^{3, 18} A inferioridade das informações anatómicas constitui outro aspeto negativo da cistografia isotópica direta.⁴

Indireta

É um procedimento que requer a injeção intravenosa de um radiofármaco, geralmente a mercaptoacetilglicerina (MAG3) ou o ácido diaminotetraetilpentoacético (DTPA), que é excretado nos rins e conduzido até a bexiga.¹⁷ Considera-se existir RVU quando a contagem de radiação se eleva nos ureteres ou nestes e áreas renais após a micção.¹⁴ É um procedimento que não exige cateterização vesical e que permite, adicionalmente, avaliar o parênquima renal e a drenagem urinária.¹³ É útil, bem tolerado,²⁶ contudo, é pouco sensível, deteta apenas 75% dos casos de refluxo,¹⁷ e necessita da colaboração da criança para obedecer a ordem de micção, não sendo por isso exequível em crianças sem continência de esfíncteres.²⁶ Não deteta os RVU que ocorrem apenas na fase de preenchimento vesical.¹⁴

D. Cintigrafia renal com Ácido Dimercaptosuccinico marcado com tecnésio (^{99m}Tc DMSA)

É o método *gold standard* para a identificação de pielonefrite aguda e cicatriz renal,¹ e requer

a administração intravenosa de um isótopo radioativo, ácido dimercaptosuccínico (DMSA), que é posteriormente captado pelo parênquima renal. A identificação de áreas hipocaptantes (*cold spots*) pode representar uma inflamação aguda ou cicatriz renal.²² A realização de uma cintigrafia renal DMSA durante uma ITU febril permite identificar crianças com inflamação renal que estão em risco de desenvolver cicatrizes renais. Para a identificação de cicatriz renal, a cintigrafia renal DMSA deverá ser idealmente realizada 6 meses após a infecção aguda para permitir a resolução de lesões agudas reversíveis.^{1, 21, 27} É um procedimento que requer acesso intravenoso e expõe a criança à radiação difusa.

A classificação de Goldraich²⁸ permite categorizar a nefropatia de refluxo em quatro tipos de acordo com os achados na cintigrafia renal DMSA. Na nefropatia de refluxo tipo 1 não há mais que duas cicatrizes renais. Na nefropatia de refluxo tipo 2 há mais que duas cicatrizes renais, havendo áreas normais entre elas. Na nefropatia de refluxo tipo 3 há atrofia generalizada de todo o rim. E, na nefropatia de refluxo mais grave, de tipo 4, há atrofia renal e a função renal global é inferior a 10%.

Uma alternativa à abordagem *Bottom-up*: a abordagem *Top-down*

A abordagem *Top-down* surgiu como alternativa à abordagem clássica (*Bottom-up*) no diagnóstico do RVU após primeira ITU febril e coloca a cintigrafia renal como o primeiro exame a realizar após a primeira ITU febril.²⁴ Na figura 2 estão esquematizados os dois tipos de abordagem. Esta estratégia coloca o rim como alvo, com vista a diagnosticar o envolvimento agudo do parênquima renal no momento da ITU febril. Crianças que têm deficiente captação ou evidência de inflamação do parênquima são indicadas para CUMS e posteriormente uma nova cintigrafia (em 6-12 meses para deteção de possíveis cicatrizes). Esta técnica baseia-se no princípio de que um cintigrama renal DMSA positivo irá identificar o grupo de maior risco de cicatriz renal, e, com isto, limitar o uso de CUMS nos grupos de

menor risco, ou seja, nas crianças com cintigrafia renal sem alterações.²⁴ Na abordagem *Top-down*, uma cintigrafia renal DMSA normal irá evitar CUMS desnecessárias em mais de 50% dos casos.⁴ A principal limitação relacionada com esta abordagem é o aumento dos casos de RVU não diagnosticados. Contudo, a maioria dos casos não diagnosticados costumam ser RVU de baixo grau ou de grau III que resolvem ou melhoram durante o seguimento e não são clinicamente significativos.⁴ Jonathan C. Routh *et al.*²⁹ avaliaram os custos e as doses de radiação a que as crianças são submetidas em cada estratégia diagnóstica e concluiu que estes são superiores na abordagem *Top-down*.

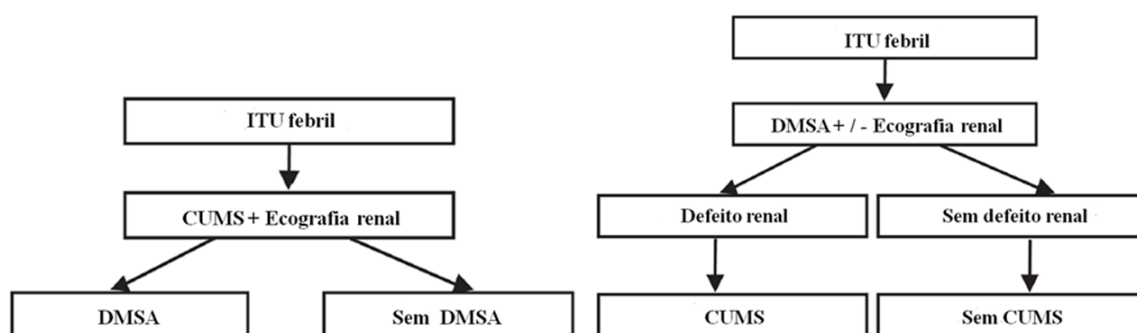


Figura 2 - Representação esquemática da abordagem *Bottom-up* (esquerda) e *Top-down* (direita). Adaptado de: Routh JC et al. *Economic and radiation costs of initial imaging approaches after a child's first febrile urinary tract infection*. Clin Pediatr (Phila). 2012

A EAU considera a estratégia *Top-down* como uma opção relativamente à estratégia *Bottom-up*. Em oposição, *The American Academy of Pediatrics*²⁰ não recomenda a cintigrafia renal DMSA como parte da avaliação de rotina em crianças com primeira ITU febril, pela dose de radiação a que a criança é submetida (mesmo que baixa), principalmente se posteriormente se adicionar a CUMS. Além disso, crianças com baixa função renal podem ter complicações com a administração intravenosa do isótopo radioativo.

E. Outros exames:

A ressonância magnética pode ser utilizada para a deteção de RVU.¹⁸ Tem uma sensibilidade diagnóstica comparável à CUMS¹⁸ e permite identificar cicatriz renal.¹ Tem a vantagem de

não utilizar radiação ionizante, fornece excelentes informações anatómicas, permite graduar o refluxo de acordo com o *International Reflux Study* e avalia os rins no contexto de nefropatia de refluxo.²⁵ A sua baixa acessibilidade, a necessidade de sedação prolongada em crianças mais jovens, os seus elevados custos, adicionado ao facto do gadolínio ser contra-indicado em crianças com insuficiência renal ($TFG < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) limitam a sua execução.¹

A cistografia miccional por ecografia é um exame que não utiliza radiação ionizante, porém, exige cateterização vesical e administração de um contraste que contém microbolhas de hexafluoreto de enxofre. Este agente de contraste produz poucos efeitos secundários comparativamente ao contraste usado na cistografia miccional radiológica.¹³ Esta técnica permite graduar o RVU e tem uma tendência de graduar os refluxos em graus superiores relativamente à CUMS.^{13, 16} Apesar de ser uma técnica promissora, o seu uso ainda não está aprovado em Pediatria.³⁰

O *doppler* uretérico é um método não invasivo que estuda o jato uretérico durante a passagem da urina do ureter para a bexiga. Este método não utiliza radiação e nem permite a gradação do RVU. São necessárias mais investigações para a sua introdução na prática clínica.¹³

A procalcitonina (PCT) é uma proteína sérica que tem sido investigada como possível preditor de RVU. Um estudo europeu multicêntrico publicado em 2007 que envolveu 398 crianças com idades entre um mês e quatro anos com primeira ITU febril validou os elevados níveis de PCT sérica ($\geq 0,5 \text{ ng/mL}$) durante a primeira ITU febril como um preditor forte e independente de RVU. Neste estudo, procedeu-se ao doseamento da PCT seguido de CUMS para a identificação e gradação do RVU. 101 crianças (25%) apresentavam RVU contra 297 crianças (75%) que não apresentavam RVU. A concentração média de PCT foi superior nas crianças com RVU em relação às crianças sem RVU (1.6 contra 0,7 ng/mL), sendo a força desta relação aumentada com o grau do RVU. Este estudo demonstrou sensibilidade de 75%

para todos os graus, 100% para os graus 4 e 5, e 43% de especificidade (independentemente do grau). A utilização desta proteína permite identificar crianças de baixo risco e evitar cerca de um terço de CUMS desnecessárias em crianças com primeira ITU febril.³¹

Estes exames necessitam de mais investigações para a sua introdução e indicação na prática clínica. A CUMS continua a ser o exame mais frequentemente realizado, porém encontrar um método menos invasivo, com menos riscos, mais acessível, de custos mais baixos e que forneça uma boa visualização anatômica será uma mais-valia.¹³

3.4.2 - Criança com antecedentes de hidronefrose pré-natal

A hidronefrose é a anomalia urogenital mais frequentemente detetada no feto durante a gravidez, ocorrendo em 1 a 5% das gestações,³² sendo definida pela dilatação da pélvis renal acima de 5 mm a partir da 28^a semana de gestação.¹⁸

A presença de hidronefrose poderá ser indicativa de uma obstrução do trato urinário, porém, na maioria dos casos, reflete uma alteração transitória e fisiológica que ocorre em 50 a 70% dos casos. Obstrução da junção ureteropielica (10-30%), da junção ureterovesical (5-15%), rins multiquísticos displásicos (2-5%), válvulas da uretra posterior (1-5%) e ureterocelo (1-3%) são outras malformações urológicas congênitas do rim e trato urinário a ter em consideração no diagnóstico diferencial. O RVU primário está presente em 10-40% dos casos de HPN, sendo o grau de hidronefrose muito variado, não havendo achados patognomônicos de refluxo na ecografia.

O objetivo da investigação pós-natal é identificar e tratar as crianças que têm a função renal em risco.³³ Normas da EAU de 2015 recomendam a realização de uma ecografia renovesical preferencialmente após a primeira semana de vida com base na oligúria inicial nos recém-nascidos. Contudo, em caso de dilatação bilateral, rim único ou oligohidrâmnios é recomendado ecografia pós-natal imediata. A ausência de hidronefrose pós-natal exclui a

presença de obstrução significativa, mas não exclui refluxo, portanto, é recomendada a realização de uma segunda ecografia dentro dos primeiros dois meses de vida. O RVU é raro quando se verifica duas ecografias renais sucessivas normais, e, se estiver presente, provavelmente é de baixo grau.⁴

A presença de anomalias corticais na ecografia, hidronefrose bilateral de alto grau, hidronefrose associada a duplicação do sistema excretor, ureterocelo, dilatação uretérica ou disfunção vesical são indicações para realização de CUMS. Em todas as outras condições, a realização de CUMS é opcional, e deverá ser discutida com os pais da criança, uma vez que, mesmo que o refluxo seja detetado, poderá não haver nenhum impacto clínico. Quando uma criança com o diagnóstico de HPN se apresenta com ITU sintomática a realização de CUMS é recomendada.⁴

Não há consenso nesta abordagem e alguns clínicos defendem que a CUMS deve ser realizada em todas as crianças com história de HPN, independentemente dos achados ecográficos, uma vez que 27% das crianças com HPN e RVU de graus II a V apresentavam ecografia pós-natal normal.³³

3.4.3 – Criança com antecedentes familiares de RVU

O objetivo de rastrear crianças com irmãos ou pais que tiveram RVU é a identificação precoce de crianças com maior risco de ITU e a prevenção destes episódios. Porém esta abordagem é controversa no sentido que alguns autores defendem que ao identificar estas crianças estar-se-á a provocar sobretratamento de refluxo sem significado clínico.⁴

A EAU, 2015, propõe que a decisão da realização da ecografia seja baseada na opinião individual do especialista,^{4, 13} e a CUMS está indicada nos casos em que há evidência de cicatrizes renais ou história de ITU. Não há evidências de benefício no rastreio de RVU em crianças com controlo dos esfíncteres. Os pais devem ser informados sobre a alta prevalência

de RVU que têm os irmãos e descendentes, e devem estar atentos ao aparecimento de sintomatologia relacionada com ITU.⁴

3.4.4 – Avaliação após o diagnóstico de refluxo

O RVU em conjunto com a ITU pode afetar a saúde global e a função renal da criança. É por isso, necessário que a criança seja submetida a uma avaliação completa do seu estado geral e do seu crescimento, incluindo o peso, a altura e a pressão arterial.^{4, 5} A urina deve ser rastreada para infecção e proteinúria. Em caso de anomalias renais bilaterais é necessário o doseamento de creatinina sérica.

Deve-se avaliar a presença de disfunção miccional, uma vez que é uma situação que predispõe a recorrência de ITU e lesão renal, diminui a probabilidade de resolução espontânea do RVU e associa-se a maior falência na intervenção cirúrgica. A coexistência de disfunção miccional e RVU beneficia de resolução mais rápida do RVU após a sua correção.⁴

3.5. Tratamento

Na abordagem terapêutica do RVU em Pediatria há alguns princípios úteis a considerar: a resolução espontânea é muito comum; o RVU de alto grau tem menor probabilidade de resolução espontânea; o sucesso de cirurgia aberta para reimplantação do ureter é alta. Estes princípios são úteis na prática clínica, visto que permitem alguma liberdade e individualização na decisão terapêutica do RVU em vez de emitirem normas estritas na sua abordagem.²

O tratamento do RVU divide-se em três grupos: tratamento conservador, tratamento endoscópico e tratamento cirúrgico. O tratamento conservador é constituído pela abordagem observacional e pela PAC.

3.5.1 - Tratamento Conservador

O objetivo da abordagem conservadora é evitar ITU recorrente e diminuir o risco de cicatriz renal enquanto se aguarda a sua resolução espontânea.^{14, 17} A circuncisão poderá ser

considerada como parte desta abordagem, uma vez que reduz o risco de infecção.⁴ A disfunção vesical ou intestinal (obstipação e encoprese) deve ser sempre tratada quando identificada porque predispõe a criança com RVU a infecção e a exacerbação do refluxo. O uso de medicação anticolinérgica (ex. oxibutinina) ou laxantes pode ser útil nestas situações.³⁴

A. Observacional

A abordagem observacional pretende reduzir o risco de ITU através de medidas comportamentais. Estas medidas traduzem-se pelo estabelecimento de horários dedicados à micção ao longo do dia, garantia de eliminação fecal regular, aumento da ingestão de líquidos, avaliação do esvaziamento vesical eficaz e diagnóstico e tratamento atempado de ITU. É uma abordagem mais apropriada para RVU de baixo grau (I ou II).¹⁷

B. Profilaxia antibiótica Contínua (PAC)

O uso profilático prolongado de antibióticos em baixas doses na prevenção de ITU em crianças com RVU iniciou-se na década de 70 como resultado de estudos que demonstraram diminuição de ITU em crianças com RVU submetidas a PAC. A introdução desta terapêutica permitiu que crianças fossem tratadas medicamente, onde até esta altura a cirurgia era o tratamento padrão. A PAC foi amplamente aceite, sendo incorporada em *guidelines* da *American Urology Association* em 1997.¹²

Na década de 2000 observou-se uma crescente dúvida no que diz respeito à eficácia da PAC na redução de ITU recorrente. Aliado ao facto da PAC estar associada a alguns riscos, tais como o desenvolvimento de resistência antibiótica, incumprimento da terapêutica por necessidade de toma de medicação diária,¹⁸ foram iniciados novos estudos com o objetivo de determinar a sua eficácia. Publicações como a de Garin *et al.* (2006)⁶ e Pennesi *et al.* (2008)⁷ (tabela 1) e outras como Swerkersson *et. al* (2007) e Montini *et al.*(2008)⁹ evidenciaram não haver eficácia da PAC na redução de ITU recorrente. Porém, estes estudos apresentavam

algumas limitações: não eram controlados por um grupo placebo, envolviam um pequeno número de crianças (entre 100 e 218) e não reportavam a adesão à terapêutica.⁸ Por conseguinte, novos estudos como o PRIVENT (*Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children With Vesicoureteral Reflux and Normal Renal Tracts*) (2009)⁸ e RIVUR (*Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux*) (2014)¹⁰ foram desenhados com a intenção de ultrapassar as limitações dos estudos prévios. Estes incluem um número superior de crianças (576 e 607, respetivamente), são controlados por um grupo placebo e têm em consideração a adesão terapêutica.

O PRIVENT,⁸ desenvolvido na Austrália, foi um estudo randomizado, controlado por um grupo placebo, realizado entre Dezembro de 1998 e Março de 2007. Envolveu 576 crianças, com idade inferior a 18 anos, distribuídas em dois grupos: 288 crianças eram medicadas com Trimetoprim-Sulfametoxazol (grupo PAC) e as outras 288 crianças eram medicadas com placebo (grupo não PAC). As crianças selecionadas para este estudo tinham de ter tido pelo menos uma ITU sintomática e não era necessário exame de imagem para a sua participação. Os dados apresentados na tabela 1 incluem apenas as crianças diagnosticadas com RVU (graus I a IV) para efeitos de comparação com outros estudos. O seguimento foi feito durante um ano e o número de crianças que tiveram recorrência de ITU foi registado. (Tabela 1, Figura 3).

O RIVUR,^{10, 35} desenvolvido nos Estados Unidos, foi um estudo randomizado, observacional, duplamente cego, controlado por um grupo placebo, realizado entre Junho de 2007 e Maio de 2011, que envolveu 607 crianças, com idades entre os 2 meses e os 6 anos, distribuídas em dois grupos: 302 crianças foram incluídas no grupo PAC e 305 no grupo não PAC. As crianças selecionadas para este estudo apresentavam RVU graus I a IV, após primeira ou segunda ITU febril ou sintomática e tinham de realizar ecografia renal, CUMS e cintigrafia renal com DMSA, avaliadas por dois radiologistas pediátricos e dois especialistas em

medicina nuclear. O seguimento foi feito durante dois anos e o número de crianças que tiveram recorrência de ITU foi registado (Tabela 1, Figura 4).

Tabela 1 - Comparação dos estudos que investigaram a eficácia da PAC. Adaptado de: Baquerizo BV, Peters CA. *Antibiotic prophylaxis and reflux: critical review and assessment*. *Foram excluídas as crianças com ITU sem RVU.

	Garin et al.*	Pennesi et al.	PRIVENT (Craig et al.)*	RIVUR (Hoberman et al.)
Ano de publicação	2006	2008	2009	2014
Idade	3 meses - 18 anos	< 30 meses	< 18 anos	2 meses - 6 anos
Grau de RVU	I-III	II-IV	I-V	I-IV
Número de crianças	Total: 113	Total: 100	Total: 243	Total: 607
	PAC: 55	PAC: 50	PAC: 122	PAC: 302
	Não PAC: 58	Não PAC: 50	Não PAC: 121	Não PAC: 305
Período de follow up	1 ano	4 anos	1 ano	2 anos
AB	Trimetoprim-Sulfametoxazol	Trimetoprim-Sulfametoxazol	Trimetoprim-Sulfametoxazol	Trimetoprim-Sulfametoxazol
Uso de placebo	Não	Não	Sim	Sim
Recorrência ITU % (n/N)	PAC: 12,9 (7/55)	PAC: 36 (18/50)	PAC: 12,2 (10/122)	PAC: 12,9 (39/302)
	Sem PAC : 1,7 (1/58)	Sem PAC : 30 (15/50)	Sem PAC : 20,6 (17/121)	Sem PAC : 23,6 (72/305)
Conclusão	Sem benefício de PAC	Sem benefício de PAC	PAC diminui ITU recorrente	PAC diminui ITU recorrente

Os resultados entre os estudos PRIVENT e RIVUR foram concordantes: ambos demonstraram haver redução da recorrência de ITU.³⁶ A recorrência de ITU durante o seguimento foi de: 12,2% *versus* 20,6%, grupo PAC e não PAC respetivamente (estudo PRIVENT); 12,9% *versus* 23,6%, grupo PAC e não PAC, respetivamente (estudo RIVUR). O estudo PRIVENT demonstrou que as crianças tratadas com PAC tinham um benefício mais marcado nos primeiros seis meses de tratamento (tempo de maior probabilidade de ITU recorrente), mas revelou que o uso prolongado do antibiótico resultou no aumento do risco de

ITU sintomática por resistência bacteriana. Uma análise de subgrupo do estudo RIVUR reportou que as crianças com graus III ou IV de RVU tiveram maior probabilidade de ITU febril ou sintomática do que crianças com graus inferiores (I ou II) e que o benefício da PAC na prevenção de ITU é ainda superior nas crianças com disfunção vesical e intestinal.

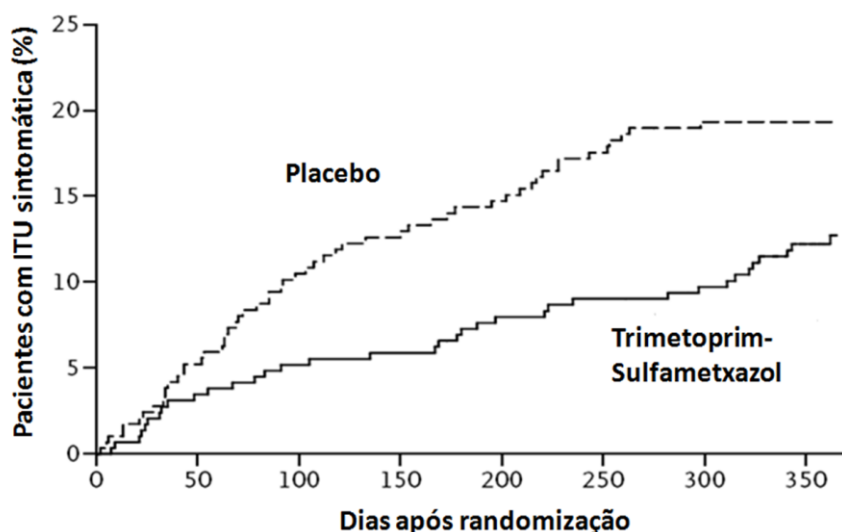


Figura 3 - Apresentação gráfica de ITU sintomática após randomização no estudo PRIVENT. Adaptado de: Craig JC et al. *Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children.* N Engl J Med. 2009

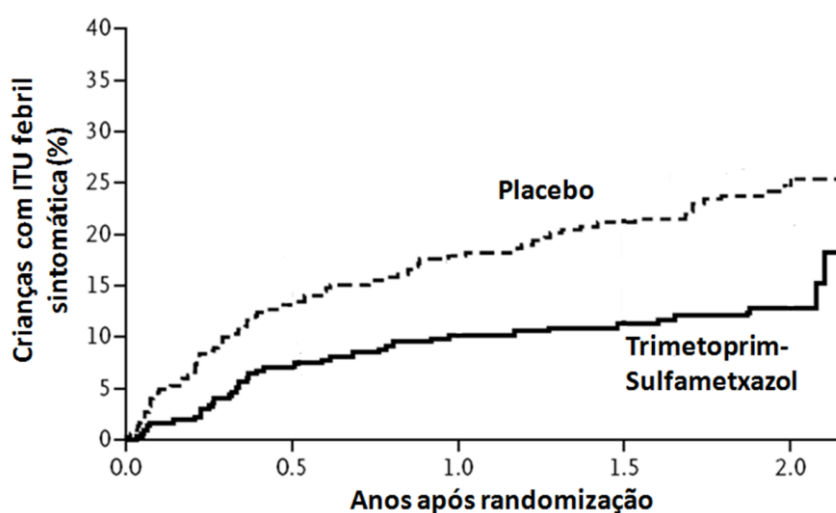


Figura 4 - Apresentação gráfica de ITU febril ou sintomática após randomização. Adaptado de: Hoberman A et al. *Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux.* N Engl J Med. 2014

Assim, questiona-se o motivo da disparidade de resultados de estudos: alguns mostram que não há eficácia com a PAC e outros, como PRIVENT e RIVUR, evidenciam o oposto. Esta variabilidade de resultados deve-se a heterogeneidade das populações de estudo. Observa-se que os estudos que não mostram redução da ITU com a PAC são os que incluem pacientes com uma única ITU, com baixos graus de refluxo, pouco dano renal e curtos períodos de seguimento. Ou seja, algumas crianças podem ser tratadas sem haver necessidade de PAC, enquanto outras têm benefício com a sua administração.¹² Nenhum dos estudos, mesmo o RIVUR ou o PRIVENT, foi suficiente para demonstrar evidência de que a PAC reduz a incidência de novas cicatrizes renais.^{4, 12, 37}

Deste modo, conclui-se que há vários fatores que indicam a necessidade ou não da PAC na prevenção de ITU recorrente. Uma revisão crítica de Bernarda & Craig¹² sugere a construção de um modelo clínico para a determinação da sua aplicabilidade. Crianças com pouca probabilidade de necessidade de PAC são aquelas que apresentam menor risco de ITU, poucos ou nenhuns antecedentes de infecção, hábitos miccionais normais, sem evidência de cicatriz renal e baixo grau de RVU. Indicações claras da necessidade de PAC são crianças com história de vários episódios de ITU, presença de cicatriz renal, RVU dilatante (graus III a V), distúrbios miccionais e fatores sociais de risco (preferência e comportamento parental). O risco de recorrência de ITU é superior no gênero feminino, na presença de disfunção vesical e intestinal, no RVU grave, nos rapazes não circuncidados e nas idades mais jovens.¹²

Normas de 2015 da EAU⁴ têm em consideração estes novos estudos e concordam que a PAC pode não ser necessária para todas as crianças com RVU. A EAU recomenda PAC para todas as crianças com menos de 1 ano de idade diagnosticadas com RVU, independentemente do seu grau, pelo risco aumentado de desenvolvimento de cicatriz renal nos primeiros tempos de vida. Para crianças com idades entre 1 a 5 anos, a PAC é a terapêutica preferível na abordagem inicial. No entanto, neste último grupo etário, estas normas propõem a abordagem

observacional como uma alternativa à PAC para RVU de baixo grau e assintomático. Inquestionavelmente, é recomendada PAC na coexistência de RVU e disfunção vesical, sendo este um grupo onde há significativa redução de ITU recorrente.^{4, 10, 12} Trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoína e amoxicilina são exemplos de fármacos utilizados. A duração da PAC é controversa, sugerindo-se a sua administração até aos 4 a 5 anos de idade ou até a confirmação da resolução do refluxo.

As normas da EAU são baseadas na estratificação de risco. Os grupos de baixo risco (Tabela 2) têm recomendação para PAC ou para uma abordagem observacional. Os grupos de risco moderado e alto têm recomendações que variam entre PAC, tratamento endoscópico e reimplantação do ureter (serão abordados adiante), consoante os fatores de risco já mencionados.

Tabela 2 - Tratamento inicial de RVU de baixo risco. Adaptado de: *Vesicoureteric Reflux in Children. Guidelines on Paediatric Urology European Association of Urology*. 2015

Grupo de risco	Apresentação	Tratamento inicial
Baixo	Sintomáticos, rins normais, RVU de baixo grau, sem disfunção do trato urinário inferior	Observacional ou PAC
	Assintomáticos, rins normais, RVU de baixo grau	Observacional ou PAC

A decisão terapêutica em crianças com RVU não é rígida, tem de ser individualizada, levando em consideração não só os fatores de risco clínicos da criança, como também o equilíbrio entre a opinião do clínico, a experiência e a capacidade do estabelecimento de saúde e os fatores sociais.

Genericamente, na abordagem conservadora, o reconhecimento precoce de nova ITU é

essencial, com vista a tratamento apropriado e prevenção de danos renais. Para este efeito, é necessário a educação dos pais para as estratégias de prevenção de infeção e para o reconhecimento dos sintomas sugestivos. O médico tem que garantir que o regime é apropriado para a família em particular, considerando a sua formação e a sua capacidade de entendimento, o acesso aos cuidados de saúde e a boa comunicação entre o médico e a família.¹² A abordagem conservadora deverá ser abandonada em caso de ITUs febris recorrentes, devendo considerar-se outras opções terapêuticas.⁴

3.5.2 - Tratamento Endoscópico

A terapêutica endoscópica consiste na injeção de um polímero sintético na camada submucosa, imediatamente abaixo do orifício ureteral, através de um cistoscópio, o que eleva e estreita o ureter submucoso,¹⁶ de modo a criar um mecanismo valvular e evitar o RVU.¹⁷ A substância mais usada atualmente é o Deflux®, um gel estéril e viscoso de microesferas de dextranómero suspensas em ácido hialurónico, aprovada pela *Food and Drug Administration* em 2001 nos Estados Unidos.³⁸

É um procedimento simples, com morbilidade mínima² que permite cura imediata, e o seu sucesso não depende da *compliance* dos pais.³⁸ Tem uma taxa de sucesso entre 70 a 80%¹⁷, sendo superior para graus mais baixos: grau I e II 78,5%; grau III 72%; grau IV 63%; grau V 51%.^{4, 17} Segunda injeção tem sucesso em 68%, e terceira em 35%. Os insucessos estão relacionados com má realização da técnica, absorção do polímero sintético e condições associadas (duplicação ureteral completa, disfunção vesical, grau V de refluxo).³⁹ O tratamento endoscópico é uma opção para todas as crianças com RVU de baixo grau. As complicações associadas a este procedimento são: dor transitória no flanco e vômitos em 2%; ITU apesar do sucesso da terapêutica em 5%; obstrução uretérica <0,5% e RVU contralateral após tratamento unilateral em 15%.³⁹ As crianças que não obtiveram sucesso com a

abordagem endoscópica continuam a ser candidatas para o tratamento cirúrgico.¹⁸

3.5.3 - Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico deverá ser considerado nos casos de ITU recorrente apesar de PAC, aparecimento de novas cicatrizes renais durante o seguimento e baixa probabilidade de resolução (geralmente RVU de grau V).¹⁸ Se os pais preferirem uma terapia definitiva em vez da abordagem conservadora, a correção cirúrgica deverá ser considerada. A decisão para abordagem cirúrgica deverá individualizada com base no risco potencial para unidades renais. Não há consenso no momento e tipo de correção cirúrgica.⁴ O seu objetivo é criar um ureter submucoso que satisfaz o ratio 5:1 de largura-comprimento.^{2,4}

A. Cirurgia aberta:

A abordagem do ureter poderá ser intravesical ou extravesical. A reimplantação poderá ser supra-hiatal ou infra-hiatal.^{2,4} Todas as técnicas têm demonstrado segurança, baixa taxa de complicações e excelente taxa de sucesso (acima de 95-98% para graus I-IV e de 80% para refluxo de grau V).¹⁷ A escolha do procedimento é individualizada de acordo com a experiência do cirurgião e com a condição da criança (idade de apresentação, duração e grau do RVU, presença e características da ITU, presença de fatores de risco subjacentes, como disfunção vesical e obstrução do colo vesical).^{2,40} Fazem parte dos aspectos negativos associados a este procedimento o tempo de estadia hospitalar e os riscos relacionados com a cirurgia. Podem ocorrer complicações como, obstrução em 2% das crianças,¹⁴ que pode ser precoce (durante as 4 primeiras semanas após a cirurgia), geralmente por edema do local da anastomose ou hematoma do local de dissecação, ou persistente, por isquemia ureteral ou colocação inadequada do ureter durante a reimplantação. Os raros casos de RVU persistente após a sua reimplantação estão relacionados com a persistência do comprimento inadequado do ureter submucoso ou com a presença de fístula ureterovesical.⁴⁰ Apesar de a taxa de sucesso ser elevada e de haver diminuição de episódios de pielonefrite, não há evidência de

redução do aparecimento de cicatriz renal durante o seguimento.¹⁸

B. Laparoscopia:

A laparoscopia inclui técnicas intravesical, extravesical e transvesical. É um procedimento que implica pequenas incisões e reduz o desconforto pós-cirúrgico e o tempo de estadia hospitalar. Em comparação com a cirurgia aberta, a cirurgia laparoscópica não demonstra ter grandes vantagens relativamente à estética e ao tempo de internamento hospitalar, principalmente com o avanço das técnicas cirúrgicas abertas.

Atualmente, a reimplantação via laparoscópica não é recomendada como um procedimento de rotina. Pode, contudo, ser oferecido como alternativa em centros especializados.⁴ Estudos futuros são necessários para definir taxas de sucesso, custos e benefícios.¹⁸

3.6. Prognóstico

A resolução espontânea geralmente ocorre com o crescimento da criança. O ureter intravesical aumenta em comprimento e favorece o mecanismo anti-refluxo. O potencial de resolução espontânea correlaciona-se com o grau de RVU: 80% nos graus I e II; 50% grau III; 25% no grau IV.³ Além do grau do RVU, o potencial de resolução espontânea depende da idade de apresentação, do género, da lateralidade, da apresentação clínica e da anatomia.⁴

Cerca de 36% a 56% das crianças com RVU e ITU desenvolvem nefropatia de refluxo. A nefropatia de refluxo é definida pela presença de cicatriz renal diagnosticada por cintigrafia renal em pacientes com RVU.⁴¹ Na maioria dos casos resulta de lesões induzidas por pielonefrite, denominada nefropatia de refluxo adquirida. Este tipo de nefropatia é mais comum em raparigas.¹ Noutras situações o RVU é o resultado de um desenvolvimento renal anormal levando a displasia focal, denominada nefropatia de refluxo congénita.⁴¹ Acredita-se que esta nefropatia seja provocada pela alta pressão a que os rins estão sujeitos (“*water hammer*” effect), geralmente associada a graus mais elevados de RVU (graus IV e V), sendo

mais comum nos rapazes.¹ Consideram-se fatores de risco para nefropatia de refluxo: RVU de alto grau, atraso no tratamento de ITU febril, disfunção vesical e/ou obstipação e idade inferior a 12 meses.³

A nefropatia de refluxo pode evoluir de modo assintomático ou pode manifestar-se com hipertensão arterial, proteinúria, glomeruloesclerose focal e segmentar, e, se o refluxo for bilateral, com insuficiência renal progressiva e doença renal terminal.^{1, 3} Crianças com insuficiência renal crônica ou doença renal terminal resultantes da nefropatia de refluxo podem necessitar de diálise e/ou transplante renal.³⁴

As mulheres que durante a infância tiveram RVU têm risco aumentado de complicações na gravidez, sendo a apresentação clínica variável: bacteriúria assintomática, ITU, hipertensão, pré-eclâmpsia, recém-nascido com baixo peso, ou aborto.^{1, 34}

4. Conclusão

A conduta face à criança com RVU continua a ser uma área de muitas controvérsias, em que a fraca evidência dos estudos não permitiu ainda criar normas de orientação clínica com base na melhor evidência. A publicação e a atualização frequente de normas têm permitido orientar a prática clínica.^{4,5}

Investigações⁶⁻¹⁰ têm sido feitas com o objetivo de criar uma conduta baseada numa evidência mais sólida. Estudos recentes, multicêntricos, que envolveram um grande número de crianças controladas por um grupo placebo, como o PRIVENT¹⁰ (2009), e, principalmente o RIVUR⁸, (2014) permitiram provar a eficácia da PAC na prevenção de ITU recorrente, sobretudo em crianças com disfunção vesical e intestinal.¹⁰ Estes estudos mostraram também que a recorrência de ITU é superior nos graus III e IV em relação aos graus I e II de RVU, e que o uso prolongado de PAC aumenta o risco de ITU sintomática por resistência bacteriana.

A estratificação do risco da criança com RVU vem possibilitar a determinação do benefício da PAC na prevenção da ITU, tendo o grupo de baixo risco (sem antecedentes de ITU, ausência de disfunção vesical ou intestinal, RVU de baixo grau, ausência de cicatriz renal, crianças mais velhas e rapazes circuncidados) menor benefício de PAC e o grupo de alto risco (ITU recorrente, disfunção vesical e/ou intestinal, RVU dilatante (graus III-V), presença de cicatriz renal, idades mais jovens e género feminino) benefícios significativos da PAC.^{12, 37}

Normas europeias de 2015 da EAU⁴ estão em conformidade com estes novos estudos ao concordarem que a PAC pode não ser necessária para todas as crianças com RVU. Estas normas baseiam-se na estratificação de risco e propõem como opção para a prevenção de ITU recorrente em crianças com RVU de baixo risco uma abordagem observacional, sem recurso a PAC.

É de notar que a decisão terapêutica nos casos de RVU não é rígida, devendo ser

individualizada, tendo em consideração, não só os fatores de risco clínicos da criança, como também o equilíbrio entre a opinião do especialista, a experiência e a capacidade do estabelecimento de saúde e os fatores sociais.

Nenhum dos estudos realizados até hoje foi capaz de estabelecer o papel da PAC na prevenção de cicatrizes renais. Novos estudos são necessários para determinar se há associação.^{8, 10, 37}

No que se refere ao diagnóstico do RVU, atualmente há mais do que uma estratégia aceita na abordagem da criança com primeira ITU febril, cada uma delas com as suas vantagens e desvantagens, tornando-se, uma vez mais, necessária a sua individualização.²⁴ Contudo, a CUMS continua a ser o *gold standard* para o diagnóstico e classificação da gravidade do RVU. Encontrar um método menos invasivo, com menos riscos, mais acessível, de custos mais baixos e que forneça uma boa visualização anatômica será desejável. Alguns exames complementares de diagnóstico, como o *doppler* uretérico ou a cistografia miccional ecográfica, necessitam de mais estudos a fim de identificar as suas potencialidades e limitações.

5. Referências bibliográficas

1. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. Primary vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. In: Saunders, ed. *Comprehensive clinical nephrology*. 2015.
2. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Vesicoureteral reflux. *Campbell-walsh urology*. 2012;3267-3309.e3268.
3. Matalo TK, Greenfield SP. Clinical presentation, diagnosis, and course of primary vesicoureteral reflux. 2015;2015
4. Tekgül S, Dogan HS, E.Erdem, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman JM, Radmayr C. Vesicoureteric reflux in children. *Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology*. 2015:44-50
5. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, Khoury AE, Lorenzo AL. Management and screening of primary vesicoureteral reflux in children: AUA guideline. *American Urology Association*. 2010
6. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: A multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006;117:626-632
7. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008;121:e1489-1494
8. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, Hodson EM, Carapetis JR, Cranswick NE, Smith G, Irwig LM, Caldwell PH, Hamilton S, Roy LP, Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric R, Normal Renal Tracts I. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med*. 2009;361:1748-1759
9. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, Cecchin D, Pavanello L, Molinari PP, Maschio F, Zanchetta S, Cassar W, Casadio L, Crivellaro C, Fortunati P, Corsini A, Calderan A, Comacchio S, Tommasi L, Hewitt IK, Da Dalt L, Zacchello G, Dall'Amico R, Group I. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008;122:1064-1071

10. Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, Investigators TRT. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *The New England Journal of Medicine*. 2014;370:2367-2376
11. Mathews R, Mattoo TK. The role of antimicrobial prophylaxis in the management of children with vesicoureteral reflux--the rivur study outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22:325-330
12. Baquerizo BV, Peters CA. Antibiotic prophylaxis and reflux: Critical review and assessment. *F1000Prime Rep*. 2014;6:104
13. Tullus K. Vesicoureteric reflux in children. *The Lancet*. 2015;385:p303-392
14. Jardim H. Refluxo vesicoureteral - os novos conceitos e as dúvidas de sempre. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2004;35:473-484
15. Gleason CA, Juul SE. Urinary tract infections and vesicoureteral reflux. *Avery's disease of the newborn*. 2012:1228-1234.
16. Coley BD. Vesicoureteral reflux. *Caffey's pediatric diagnostic imaging*. Saunders; 2014:1253-1259.
17. Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS, Schor NF. Vesicoureteral reflux. *Nelson textbook of pediatrics*. Elsevier; 2015:2562-2567.
18. MB DFG, Schaefer F. Vesicoureteral reflux. *Comprehensive pediatric nephrology* Mosby Elsevier; 2008:549-556.
19. Belman AB, King LR, Kramer SA. *Clinical pediatric urology*. 2002.
20. Finnell SM, Carroll AE, Downs SM, Subcommittee on Urinary Tract I. Technical report-diagnosis and management of an initial uti in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 2011;128:e749-770
21. Gata L, Soares R. Infecção urinária. *Protocolo elaborado pelo Serviço de Urgência do Hospital Pediátrico*. 2012;Dez 2015
22. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary infections in children. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365:239-350
23. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International reflux study in children. *Pediatr Radiol*. 1985;15:105-109
24. Prasad MM, Cheng EY. Radiographic evaluation of children with febrile urinary tract infection: Bottom-up, top-down, or none of the above? *Adv Urol*. 2012;2012:716739
25. Gearhart JG, Rink RC, Mouriouand PDE. The diagnosis and medical management of primary vesicoureteral reflux. *Pediatric urology*. Saunders Elsevier; 2010:301-321.

26. Imaging of the kidneys, urinary tract and pelvis in children. *Grainger & allison's diagnostic radiology* Churchill Livingstone Elsevier; 2015:1848-1890.
27. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348:195-202
28. Goldraich I, Goldraich N, Ramos O. Classification of reflux nephropathy according to findings at dmsa renal scan. *Eur J Pediatr*. 1983;140:212-218
29. Routh JC, Grant FD, Kokorowski PJ, Nelson CP, Fahey FH, Treves ST, Lee RS. Economic and radiation costs of initial imaging approaches after a child's first febrile urinary tract infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51:23-30
30. Darge K. Voiding urosonography with us contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. Ii. Comparison with radiological examinations. *Pediatr Radiol*. 2008;38:54-63; quiz 126-127
31. Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, Smolkin V, Korczowski B, Rodrigo C, Tuerlinckx D, Gajdos V, Moulin F, Contardo M, Gervaix A, Halevy R, Duhl B, Prat C, Borghet TV, Foix-l'Helias L, Dubos F, Gendrel D, Breart G, Chalumeau M. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: A european validation study. *J Pediatr*. 2007;150:89-95
32. Jr CE. Prenatal hydronephrosis: Early evaluation. *Current Opinion in Urology*.18:401-403
33. Yamacake KG, Nguyen HT. Current management of antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol*. 2013;28:237-243
34. Vesicoureteral reflux. 2012;2015
35. Carpenter MA, Hoberman A, Mattoo TK, Mathews R, Keren R, Chesney RW, Moxey-Mims M, Greenfield SP, Investigators RT. The rivur trial: Profile and baseline clinical associations of children with vesicoureteral reflux. *Pediatrics*. 2013;132:e34-45
36. Investigators TRT. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *The New England Journal of Medicine*. 2014;371:1070-1073
37. Teoh C, Awan A. Antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteric reflux: Has rivur answered all our questions? *The New England Journal of Medicine*. 2014;108:101-102
38. Gearhart JG, Rink RC, Mouriquand PDE. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *Pediatric urology*. Saunders Elsevier; 2010:322-329.

39. Joseph A. Smith J, Howards SS, Preminger GM. Endoscopic management of vur. *Hinman's atlas of urologic surgery*. Saunders; 2012:791-794.
40. Gearhart JG, Rink RC, Mouriquand PDE. Surgery for vesicoireteral reflux. *Pediatric urology*. Saunders; 2010:330-336.
41. Mattoo TK. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011;18:348-354