

Profilaxia em Refluxo Vesico-ureteral – novas evidências

Prophylaxis in Vesico-ureteral reflux - new evidence

Ana Luísa Claudino Façanha

Orientador: Susana Paula da Silva Ferreira Pinto

Porto, 2009 – 2010

Agradecimentos:

À Dra. Susana Pinto pela sua orientação.

Ao Raul e Julieta pela vossa insistência que me levou mais além.

À minha família pelo seu apoio constante.

Correspondência:

Ana Luísa Claudino Façanha

Rua da Castanheira, S/N,

5340-000 Macedo de Cavaleiros

917207479

anafacanha@gmail.com

Contagem de palavras:

Resumo: 194 palavras;

Abstrat: 190 palavras;

Texto: 1 827 palavras.

Resumo

O refluxo vesico-ureteral é uma patologia frequente na população pediátrica. Pode ser responsável por lesão renal *per si* ou facilitar a ocorrência de infecções do tracto urinário com consequente formação de cicatrizes renais que poderão evoluir de forma “silenciosa” ou sintomática (por exemplo hipertensão arterial) para doença renal terminal.

A abordagem de uma criança com refluxo vesico-ureteral visa, entre outros, a prevenção da infecção renal e as complicações dela derivadas. Desse modo, são frequentemente administrados antibióticos em doses profiláticas até à resolução espontânea ou cirúrgica do refluxo.

Estudos recentes parecem não suportar esta atitude: casos de refluxo de baixo grau parecem não ter benefício com o uso de quimioprofilaxia para prevenção da recorrência de infecção ou da formação de cicatrizes renais, e tal atitude comporta riscos tais como reacções adversas aos antimicrobianos e/ou aparecimento de estirpes resistentes.

Alguns factores podem estar associados à resolução espontânea do refluxo.

Apesar de importante, existem ainda poucos estudos randomizados sobre o assunto o que dificulta a sua compreensão e orientação adequada.

Pretende-se com este trabalho compreender o papel da quimioprofilaxia na prevenção das sequelas associadas ao refluxo vesico-ureteral, através de uma revisão bibliográfica de artigos sobre o tema.

Palavras-chave

Infecções do sistema urinário; refluxo vesico-ureteral; quimioprofilaxia; nefropatia de refluxo; crianças

Abstract

Vesico-ureteral reflux is a frequent pathology in the paediatric population. May be responsible for renal damage itself or facilitate the occurrence of urinary tract infections and consequent renal scarring that may evolve in a "silent" or symptomatic (example hypertension) for end stage renal disease.

Approaching a child with vesico-ureteral reflux seeks, among others, prevention of kidney infection and complications derived from it. Thus, antibiotics are often administered in prophylactic doses until spontaneous or surgical resolution of reflux.

Recent studies do not seem to support this attitude: in cases of low grade reflux the use of antibiotic prophylaxis does not seem to have a benefit to prevent recurrence of infection or renal scarring and this attitude carries risks such as adverse reactions to antimicrobials and / or emergence of resistant strains.

Certain factors may be associated with spontaneous resolution of this pathology.

Despite its importance, there are still few systematic studies on the subject which hinders their understanding and proper management.

The aim of this work is to understand the role of antibiotic prophylaxis in the prevention of the sequel associated with vesico-ureteral reflux, through a literature review on the subject.

Key-Words

Urinary tract infection; vesico-ureteral reflux; antibiotic prophylaxis; reflux nephropathy; children.

Introdução

Define-se refluxo vesico-ureteral (RVU) como o refluxo anormal da urina da bexiga para o trato urinário superior, geralmente estéril ^{1,2}. Pode ser primário devido a insuficiência da válvula vesico-ureteral ¹, ou secundário a outras malformações do trato urinário (como válvulas da uretra posterior ou bexiga neurogénica) ².

É uma situação frequente na infância mas a sua prevalência não é bem conhecida pois o uso do teste padrão de diagnóstico (Uretrocistografia Miccional) não se aplica em grande escala ³. A maioria dos estudos de revisão aponta para uma frequência de 1-3% em crianças sem outras patologias, aumentando para 7-17% naquelas com doença renal crónica e 30-40% naquelas com infecção do trato urinário (ITU) comprovada ¹.

Em 1985 foi proposto uma escala de classificação do RVU de acordo com as imagens obtidas na Uretrocistografia Miccional ^{2,4-6}:

- Grau I (20%): o refluxo atinge apenas o ureter.
- Grau II (46%): o refluxo atinge o ureter, o bacinete e os cálices sem dilatações.
- Grau III (22%): o refluxo atinge o bacinete com dilatação moderada deste, mas sem alterações dos cálices.
- Grau IV (9%): o refluxo atinge o bacinete e os cálices com dilatação de ambos e moderada tortuosidade do uréter.
- Grau V (3%): o refluxo provoca grande dilatação do ureter, pelve e cálices com inversão da concavidade habitual e grande tortuosidade do ureter.

Os graus I-III são considerados de baixo grau e os IV-V de alto grau⁷.

Pela aparente associação foi admitido que o RVU estivesse implicado na patogénese das ITU ao predispor os doentes a infecções recorrentes e formação de cicatrizes renais⁸. Por isso, alguns estudos e orientações recomendam o uso de quimioprofilaxia prolongada em crianças com RVU de qualquer grau⁹.

Este trabalho tem como objectivo a revisão bibliográfica de artigos sobre o tema, procurando avaliar o benefício do uso de quimioprofilaxia em doentes com RVU e o papel deste na etiopatogénese das ITU.

.

Consequências do RVU no desenvolvimento de lesão renal

O RVU é considerado pela maioria dos estudos consultados, o principal factor de risco para desenvolver ITU ⁷: 22% das crianças do sexo masculino e 31% do feminino que se apresentaram com a primeira ITU sintomática, possuíam RVU de qualquer grau ¹⁰. O estudo RIVUR (Randomized Intervention for the management of VesicoUreteral Reflux) mostrou que um terço das crianças com a primeira ITU ou ITU recorrentes apresentava RVU ¹¹.

Alguns doentes com RVU desenvolvem nefropatia de refluxo pelos seguintes mecanismos ^{2,4,12}:

- a existência de RVU vai condicionar a presença de um volume residual de urina na bexiga o que predispõe à infecção,
- serve de veículo condutor de bactérias para o parênquima renal quando existe infecção,
- permite a transmissão retrógrada das elevadas pressões intravesicais para o rim.

Cicatriz renal devido a RVU é das causas mais comuns de hipertensão na infância ^{4, 13}. Das crianças com nefropatia de refluxo algumas evoluem para doença renal crónica e mesmo doença renal terminal (4% das crianças com RVU ⁴) apesar do tratamento precoce e agressivo do RVU ¹².

A cintigrafia renal com tecnécio-99m -ácido dimercaptosuccinico (DMSA) constitui o método de escolha para avaliar com maior sensibilidade as lesões renais causadas por RVU e ITU ¹³. O estudo de *Pennesi et al* mostrou que nenhuma criança com RVU grau II apresentava alterações na cintigrafia DMSA, enquanto 30%

das crianças com RVU grau III e 67% das com grau IV evidenciavam lesões ⁹. Também *Swerkersson et al* no seu estudo evidenciou que 23% das crianças com RVU grau I possuíam exames anormais e daquelas com grau IV e V, 89% apresentavam alterações ¹⁰. No entanto, RVU não é causa única de lesão renal pois 19% das crianças sem RVU também apresentavam alterações na cintigrafia ¹⁰.

Outros factores enumerados como de risco de lesão renal permanente são: taxa de filtração glomerular inicial menor que 40 ml por minuto por 1,73 m²; albuminúria superior a 200ml/mmol; existência de disfunção vesical; RVU de alto grau; hipertensão; dois ou mais episódios de ITU febril e maior idade ao diagnóstico ^{7, 10, 12, 14}.

Assim, o principal objectivo do tratamento é prevenir e tratar as infecções renais mais do que tratar o RVU em si, de modo a evitar o início e atrasar a progressão da insuficiência renal ^{13,15}. No entanto, devido à escassez de estudos sobre este assunto, muitas das recomendações existentes são baseadas mais na opinião de especialistas do que em estudos ¹⁶.

Num estudo de *Conway et al* não se encontra efeito significativo da quimioprofilaxia na redução da recorrência de ITU em doentes com RVU grau I-III (as conclusões para RVU de alto grau são pouco fiáveis devido à pequena amostra) ¹⁷. *Swerkersson et al* constatou que, em RVU de grau III-V, as recorrências de ITU febril foram superiores aos grupos com refluxo mais leve, apesar da profilaxia prescrita ao primeiro grupo (22,22% contra 15,91%) ¹⁰.

Factores preditivos de resolução do RVU

Na abordagem de uma patologia é importante conhecer a sua história natural. A resolução espontânea de RVU, definida como um resultado negativo na Uretrocistografia Miccional, pode atingir 51%, num estudo com seguimento de oito anos¹⁸ e até 68% em 17,5 anos de estudo¹⁹.

Em RVU são apontados como factores preditivos independentes da sua resolução¹⁸⁻²⁰:

- idade inferior a um ano,
- sexo masculino: verificou-se que os indivíduos do sexo masculino têm taxas de resolução maiores do que os do sexo feminino¹⁸. *Schwab et al* verificou resolução em 93% nos indivíduos do sexo masculino com grau I-III de refluxo contra 70% dos do sexo feminino¹⁹.
- graus de RVU I-III à apresentação: encontram-se taxas de resolução de 37.5% para o grau I, 12.5% para o grau II e 10.3% para o grau III⁸. *Silva et al* apontou valores de resolução de 79% no grupo com RVU grau I-II e de 33% no com grau III-V²¹. As velocidades de resolução foram também mais rápidas nos RVU de baixo grau quando comparadas com o grau IV (13% nos de baixo grau contra 5% nos de alto grau após um ano de seguimento)¹⁹.
- doença unilateral: se a doença for bilateral tem menores taxas de resolução do que se for unilateral¹⁸: RVU bilateral de grau I-III associou-se a 60% de hipótese de resolução contra 80% na doença unilateral, em cinco anos¹⁹. Numa revisão de *Elder* verificou que em

crianças com grau III de RVU a percentagem de resolução era mais alta nas com doença unilateral e com menos de dois anos de idade (70%) e mais baixa em com doença bilateral com mais de cinco anos de idade ao diagnóstico (12,5%) ⁶.

- ausência de disfunção vesical: uma criança sem evidências de disfunção vesical tem 91% de probabilidade de resolução do RVU antes dos três anos de idade ²¹. Se a disfunção vesical existir, a probabilidade de resolução desce para 7% ²¹. *Silva et al* estimou que o RVU se resolveu em apenas 17% das crianças com lesão renal contra 62% das crianças sem lesão. Na presença de disfunção vesical a probabilidade de resolução foi de 20% versus 46% em crianças sem disfunção ²². *Schwab et al* no seu estudo não encontrou no entanto efeito da presença de disfunção vesical na taxa de resolução de RVU (embora refira velocidade de resolução mais rápida em crianças sem disfunção dos três aos seis anos.) ¹⁹.

Complicações da antibioterapia

O objectivo da terapia conservadora do RVU é manter a urina estéril prevenindo a ocorrência de ITU febril e das suas sequelas ^{5, 23}.

Uma vez que a taxa de resolução espontânea do RVU é elevada, o uso de quimioprofilaxia diária na prevenção de ITU tem sido prática comum parecendo ser útil na diminuição da lesão renal ²³.

Os antibióticos mais comumente usados são: trimetoprim-sulfametoxazol (61%), amoxicilina (29%), nitrofurantoina (7%) e outros como cefalosporinas da primeira à 3ª geração (3%) ¹⁷. Outros estudos apontam percentagens de uso de trimetoprim-sulfametoxazol de 81.5%, amoxicilina 9.0% e nitrofurantoina de 2.8% ¹⁶.

A quimioprofilaxia acarreta no entanto alguns problemas ²⁴:

- possui efeitos secundários importantes: estes devem ser tidos em conta aquando da escolha da profilaxia adequada. As reacções adversas do trimetoprim-sulfametoxazol devem-se principalmente ao componente “sulfa” e incluem reacções de hipersensibilidade, reacções de fotossensibilidade graves e toxicidade hematológica tais como agranulocitose ou anemia hemolítica ²⁷. As sulfonamidas são contra-indicadas em crianças com menos de dois meses de idade, porque a fracção “sulfa” da droga pode deslocar a bilirrubina do seu local de ligação da albumina natural, predispondo as crianças para hiperbilirrubinemia ²⁷. Os efeitos secundários mais comuns da nitrofurantoína são gastro-intestinais como náuseas, vómitos ou diarreia ²⁷. Um efeito colateral mais raro mas grave é a fibrose pulmonar, mais provável após a terapia de longo prazo (meses ou

anos)²⁷. Anemia hemolítica pode ocorrer em doentes com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase, assim como em crianças com menos de um mês de idade²⁷.

- emergência de estirpes resistentes: *Cheng et al* apontou como factores de risco uma história prévia de uso de antibióticos, ITU prévia, tratamento de ITU intra hospitalar e alterações congénitas do tracto urinário²⁵. Segundo *Cendron*, uma criança de raça caucasiana entre dois e seis anos de idade, sem RVU e sem história de quimioprofilaxia tem 40,4% de probabilidade de recorrência de ITU resistente; se com exposição a antibioterapia, essa probabilidade aumenta em 30-73,3%¹⁷. A primeira ITU febril não complicada é em 70-90% provocada por *Escherichia coli*²⁵. As resistências deste patogéneo aos medicamentos são elevadas atingindo na população pediátrica americana 36,7%, 44.6%, e 2.4% para trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina e ciproflaxicina, respectivamente²⁶.
- baixa adesão à terapêutica associada a medicação prolongada. Esta poderá explicar a ausência de diferença estatisticamente significativa na incidência de infecção e lesão renal entre os indivíduos que recebem e os que não recebem essa profilaxia²³. Estudos referem taxas de adesão global de 40% nos doentes em quimioprofilaxia durante um ano²³. Dos doentes a quem só foram prescritos nitrofurantoinas, 98% não aderiram²³. *Copp et al* associou idade mais jovem, várias hospitalizações e consultas de especialidade a maior adesão à terapêutica²³.

Conclusão

A maioria dos estudos existentes sobre RVU são inadequados quer pela falta de uma amostra significativa quer pela falta de randomização. Não sendo possível até ao momento a criação de recomendações objectivas para a orientação do RVU, continua a ser prática corrente o uso de quimioprofilaxia em crianças com RVU até à sua resolução, espontânea ou cirúrgica. Novos estudos parecem não apoiar esta conduta, mostrando que nem sempre é eficaz na prevenção de lesão renal e que comporta riscos associados.

É necessário ter em conta a complexidade da interacção entre o tipo de RVU, ITU e factores do indivíduo (como idade, sexo e patologias previas) na previsão da resolução do RVU.

Apesar de a quimioprofilaxia se mostrar ainda uma opção frequentemente usada na abordagem da criança com RVU, o seu uso deve ser criterioso e individualizado para cada doente, formulando uma previsão da evolução da sua doença, de modo a evitar tratamentos desnecessários.

Referencias bibliograficas

1. Costers M, Damme-Lombaerts R V, Levtchenko E e Bogaert G. Antibiotic Prophylaxis for Children with Primary Vesicoureteral Reflux: Where Do We Stand Today?. *Adv Uro*, 2008; 2008.
2. Jardim H, Santos NT. Refluxo Vesicoureteral e Nefropatia de Refluxo na Criança. *Arquivos de Medicina*; 4.
3. Williams G, Fletcher J T, Alexander S I e Craig J C. Vesicoureteral Reflux. *J Am Soc Nephrol*, 2008; 19.
4. Cendron M, MD Vesicoureteral Reflux. *eMedicine*, 2009. Acessível em <http://emedicine.medscape.com/article/439403-overview>
5. Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman R, et al. Guidelines on Paediatric Urology. *European Society for Paediatric Urology*, 2009.
6. Elder J S, MD. Therapy for Vesicoureteral Reflux: Antibiotic Prophylaxis, Urotherapy, Open Surgery, Endoscopic Injection, or Observation?. *Curr Urol Rep* , 2008; 9:143–150.
7. Oualha M, Larakeb S A , Dunand O, Ulinski T, Bensman A. Arrêt de l'antibioprophylaxie urinaire dans les reflux vésico-urétéraux de grade I, II ou III. *Archives de Pédiatrie*, 2010; 17:3-9.
8. Garin E H, Olavarria F, Nieto V G, Valenciano B , Campos A e 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

9. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, *et al.* Is Antibiotic Prophylaxis in Children With Vesicoureteral Reflux Effective in Preventing Pyelonephritis and Renal Scars? A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics*, 2008; 121: e1489-e1494.
10. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E e Hansson S. Relationship Among Vesicoureteral Reflux, Urinary Tract Infection and Renal Damage in Children. *The J Urol*, 2007;178: 647-651, August 2007.
11. Mathews R, Carpenter M, Chesney R, Hoberman A, Keren R, Mattoo T, *et al.*Controversies in the management of vesicoureteral reflux: The rationale for the RIVUR study. *J Pediatr Urol*, 2009; 5: 336e341.
12. Novak T E, Mathews R, Martz K e Neu A. Progression of Chronic Kidney Disease in Children With Vesicoureteral Reflux: The North American Pediatric Renal Trials Collaborative Studies Database. *J Urol*, 2009; 182: 1678-1682.
13. Zaffanello M, Franchin M, Brugnara M, Fanos V. Evaluating Kidney Damage from Vesico-Ureteral Reflux in Children. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2009;20 (1): 57-68.
14. Brakeman P.Vesicoureteral Reflux, Reflux Nephropathy, and End-Stage Renal Disease. *Adv Urol*, 2008; 2008.
15. Dias C S, Silva J M P, Diniz J S S, Lima E M, Marciano R C, Lana L G, *et al.* Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infections in a Cohort of Patients With Primary Vesicoureteral Reflux. *Pediatr Infect Dis J*, 2010; 29, Number 2.
16. Chevalier I, Benoît G, Gauthier M, Phan V, Bonnin A B e Lebel M H. Antibiotic prophylaxis for childhood urinary tract infection: A national survey. *J Paediatr Child Health*, 2008; 44 (2008): 572–578.

17. Conway, P H, *et al.* Recurrent Urinary Tract Infections in Children: Risk Factors and Association With Prophylactic Antimicrobials. *JAMA*, 2007; 298(2):179-186
18. Estrada C R Jr, Passerotti C C, Graham D A, Peters C A, Bauer S A, Diamond D A, *et al.* Nomograms for Predicting Annual Resolution Rate of Primary Vesicoureteral Reflux: Results From 2,462 Children. *J Urol*, 2009; 182:1535-1541, October 2009.
19. Schwab C W Jr, Wu H, Selman H, Smith G H H, Snyder H M III e Canning D A. Spontaneous Resolution of Vesicoureteral Reflux:a 15-Year Perspective. *J Urol*, 2002; 168: 2594–2599, December 2002.
20. Cannon G M, Jr, Arahna A A, Graham D A, Passerotti C C, Silva A, Retik A B, *et al.* Improvement in Vesicoureteral Reflux Grade on Serial Imaging Predicts Resolution. *J Urol*, 2010; 183: 709-713, February 2010.
21. Sjöströma S, Silléna U, Jodala U, Samebya L, Sixta R e Stokland E. Predictive Factors for Resolution of Congenital High Grade Vesicoureteral Reflux in Infants: Results of Univariate and Multivariate Analyses .*J Urol*,2010; 183:856-857, Issue 3, March 2010,
22. Silva J M P, Diniz J S S, Lima E M, Vergara R M e Oliveira E A. Predictive factors of resolution of primary vesico-ureteric reflux: a multivariate analysis. *J Urol*, 2010; 183: 1177-1184.
23. Copp H L, Nelson C P, Shortliffe L D, Lai J, Saigal C S, Kennedy W A *et al.* Compliance With Antibiotic Prophylaxis in Children With Vesicoureteral Reflux: Results From a National Pharmacy Claims Database. *J Urol*,, 2010; 183: 1994-2000, May 2010.

24. Mori R, Fitzgerald A, Williams C, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Antibiotic prophylaxis for children at risk of developing urinary tract infection: a systematic review. *Acta Paediatr*, 2009; 98:1781–1786.
25. Cheng C, Tsai M, Huang Y, Su L, Tsau Y, Lin C, *et al*. Antibiotic Resistance Patterns of Community-Acquired Urinary Tract Infections in Children With Vesicoureteral Reflux Receiving Prophylactic Antibiotic Therapy. *Pediatrics* , 2008; 122:1212-1217.
26. Faust W C e Pohl H G. Role of prophylaxis in vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol*, 2007; 17:252–256.
27. Cendron M. Antibiotic Prophylaxis in the Management of Vesicoureteral Reflux. *Adv Urol*, 2008; 2008.