



A utilidade da cintigrafia com DMSA e da ecografia renal na identificação de crianças com primeiro episódio de infecção urinária febril que beneficiam ou não da realização de cistografia miccional

Joana Rebelo, Cristina Miguel, Paulo Teixeira

Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar do Médio Ave, Unidade de Famalicão

Resumo

Introdução: Numa infecção do tracto urinário (ITU) febril inaugural, a ecografia renal (Eco), a cintigrafia com ^{99m}Tc -ácido dimercaptosuccínico (DMSA) e a cistouretrografia miccional seriada (CUMS) são habitualmente realizadas, em crianças pequenas, para identificar risco aumentado de recorrência e consequentes cicatrizes renais. A CUMS, exame invasivo envolvendo radiação, permite o diagnóstico definitivo de refluxo vesicoureteral (RVU).

Objectivos: Determinar se a DMSA ou a DMSA e a Eco (abordagem combinada), na fase aguda da primeira ITU febril em crianças com idade igual ou inferior a 36 meses, podem ser utilizadas para seleccionar crianças que beneficiam ou não da realização de CUMS para o diagnóstico definitivo de RVU, limitando a realização deste exame.

Material e Métodos: Estudo prospectivo das crianças com ITU febril inaugural internadas ou seguidas em ambulatório. Realizaram-se Eco e DMSA na fase aguda e CUMS posteriormente. Calcularam-se, para DMSA vs DMSA e Eco, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) para RVU e RVU alto grau (grau III ou superior). Considerou-se alterada a abordagem combinada se se verificou alteração de qualquer um dos exames.

Resultados: Incluíram-se 68 crianças (mediana de idades 7,5 meses). A DMSA estava alterada em 40 (59%), a Eco em 13 (19%). Quinze (22%) apresentaram RVU (12 $\text{RVU} \geq \text{III}$) na CUMS. A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para DMSA foi 40%, 36%, 15%, 68% para RVU e 50%, 39%, 15% e 79% para $\text{RVU} \geq \text{III}$; para a abordagem combinada, 60%, 33%, 21%, 74% para RVU e 67%, 35%, 19% e 83% para $\text{RVU} \geq \text{III}$.

Discussão: A abordagem combinada tem maior sensibilidade, VPP e VPN para o diagnóstico de RVU (principalmente $\text{RVU} \geq \text{III}$) do que a DMSA isolada, o que coincide com estu-

dos prévios. Os valores encontrados são, na maioria, inferiores aos publicados e não permitem afirmar que qualquer uma destas abordagens pode, isoladamente, ser utilizada na fase aguda de ITU febril inaugural para seleccionar crianças que beneficiam ou não da realização de CUMS.

Palavras-chave: infecção urinária febril; DMSA; ecografia renal; CUMS.

Acta Pediatr Port 2013;44(5):218-22

The role of DMSA scintigraphy and renal ultrasonography in selecting children with first febrile urinary tract infection who would benefit from voiding cystourethrography

Abstract

Background: Renal ultrasonography (US), technetium- 99m -labeled dimercaptosuccinic acid scanning (DMSA) and voiding cystourethrography (VCUG) are used to identify higher risk of recurrence and subsequent definitive renal damage in children with a first febrile urinary tract infection (UTI). VCUG, an invasive exam that involves radiation exposure, is the gold standard procedure in diagnosing vesicoureteral reflux (VUR).

Objectives: To determine if DMSA or a combined approach (DMSA plus US) can be used to select which children aged ≤ 36 months with a first febrile UTI would benefit from VCUG for the definite diagnosis of VUR.

Material and Methods: Prospective study comprising children with a first febrile UTI admitted or attending follow-up in the outpatient clinic of a regional hospital. US and DMSA were performed in the acute stage, and, later, VCUG. Sensi-

Recebido: 30.01.2011

Aceite: 21.01.2013

Correspondência:

Joana Rebelo
joanarebelo@gmail.com

tivity, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive values for VUR and high-grade VUR (\geq III) for DMSA and DMSA plus US were determined. Combined approach was considered altered if alteration of any of the exams was observed.

Results: Sixty-eight children were included (median age 7,5 months). DMSA was altered in 40 (59%) cases; US in 13 (19%). VUR was diagnosed by VCUG in 15 (22%) cases (12 VUR \geq III). DMSA sensitivity, specificity, PPV and NPV for VUR were 40%, 36%, 15%, 68%, and, for VUR \geq III, 50%, 39%, 15%, 79%. DMSA plus US values were 60%, 33%, 21%, 74% for VUR and 67%, 35%, 19%, 83% for VUR \geq III.

Discussion: The sensitivity, specificity, PPV and NPV for diagnosing VUR (specially VUR \geq III) are higher for the combined approach comparing with DMSA alone, as related in the literature. However, most of the encountered values are inferior to those previously published and don't allow the statement that any of these approaches could be used in the acute stage of a first febrile UTI to select which children would benefit from VCUG.

Key words: febrile urinary tract infection; DMSA; renal ultrasonography; VCUG.

Acta Pediatr Port 2013;44(5):218-22

Abreviaturas

ITU	Infecção do tracto urinário
DMSA	Cintigrafia com 99mTc-ácido dimercaptosuccínico
Eco	Ecografia renal
CUMS	Cistourografia miccional seriada
RVU	Refluxo vesico-ureteral
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

Introdução

A infecção do tracto urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas graves mais frequentes nos primeiros anos de vida¹. A ecografia renal (Eco), a cintigrafia com 99m Tc - ácido dimercaptosuccínico (DMSA) e a cistourografia miccional seriada (CUMS) constituem os exames de imagem habitualmente realizados no primeiro episódio de ITU febril em lactentes e crianças pequenas, com o objectivo de identificar possíveis alterações do tracto urinário (tais como refluxo vesicoureteral, RVU) que condicionem risco aumentado de ITUs recorrentes e de consequentes cicatrizes renais^{1,2}. No entanto, a maioria das crianças com ITU febril não apresenta RVU³.

A CUMS permite o diagnóstico definitivo de RVU¹. Trata-se, no entanto, de um exame invasivo, e envolve a exposição da criança a radiação. Estas características fazem com que não seja um exame ideal como primeira linha de investigação.

Vários estudos têm sido efectuados no sentido de desenvolver uma estratégia diagnóstica face a um primeiro episódio de ITU febril que permita a identificação das crianças que realmente beneficiam da realização de CUMS para o diagnóstico definitivo de RVU, principalmente no que respeita a RVU de alto grau (grau III ou superior)⁴⁻¹¹. Deste modo seria possível limitar a realização deste exame às crianças seleccionadas. Alguns autores têm demonstrado evidência de que a DMSA ou uma abordagem combinada com DMSA e Eco, realizadas na fase aguda do primeiro episódio de ITU febril em crianças pequenas, poderão ser utilizadas para determinar quais as crianças que beneficiam ou não da realização de CUMS⁴⁻¹¹.

Objectivos

Determinar se a DMSA ou a abordagem combinada com DMSA e Eco, realizadas na fase aguda do primeiro episódio de ITU febril em crianças com idade compreendida entre um e 36 meses, podem ser utilizadas para seleccionar aquelas que beneficiam ou não da realização de CUMS para o diagnóstico definitivo de RVU, assim como comparar ambas as abordagens.

Metodologia

Estudo prospectivo envolvendo as crianças com idades compreendidas entre um e 36 meses com episódio inaugural de ITU febril diagnosticada no Serviço de Urgência de um Hospital Distrital entre Janeiro de 2008 e Maio de 2010. Foram excluídas as crianças com diagnóstico prévio de alterações do sistema genito-urinário.

O diagnóstico de ITU febril foi clínico e laboratorial, tendo sido efectuada urocultura com amostra de urina colhida por algáliação ou saco colector com utilização de técnica asséptica nas crianças que apresentavam clínica sugestiva e/ou tira-teste positiva para nitritos ou esterase leucocitária e/ou sedimento urinário com evidência de leucocitúria superior a cinco leucócitos por campo de grande ampliação.

A urocultura foi considerada positiva na presença de crescimento superior a 10³UFC/ml de um único agente bacteriano habitualmente causador de ITU febril nesta faixa etária.

Todas as crianças com ITU documentada laboratorialmente realizaram ecografia renopélvica e DMSA na fase aguda (entre o terceiro e o sétimo dia após o diagnóstico) e foram orientadas para Consulta Externa de Pediatria, tendo posteriormente sido submetidas a CUMS em regime de ambulatório.

A DMSA foi considerada alterada (positiva) se: evidência de cicatrização; áreas focais ou difusas de captação diminuída do radiofármaco com preservação dos contornos renais; diminuição global da captação do radiofármaco (<45%), com alteração do tamanho do rim.

A Eco foi considerada alterada (positiva) se: dilatação pielocalicial ou do ureter (igual ou superior a 7 mm); atrofia do parênquima renal; aumento difuso ou focal da hiperecogeni-

cidade renal, com perda da diferenciação cortico-medular; sinais de displasia renal (quistos renais, córtex renal atrofiado ou hiperecótico, atrofia renal).

A classificação do RVU na CUMS foi efectuada segundo a escala do International Reflux Study in Children em cinco graus de gravidade¹⁰. Nas crianças com RVU bilateral de graus diferentes, foi considerado o mais grave.

Para determinar e comparar a utilidade da DMSA e da abordagem combinada com DMSA e Eco na identificação de crianças que beneficiam ou não da realização de CUMS, foram calculadas, para ambas as abordagens, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, taxa de falsos positivos e taxa de falsos negativos para RVU e para RVU de alto grau (grau III ou superior).

A abordagem combinada (DMSA e Eco) foi considerada alterada (positiva) na presença de alteração de qualquer um dos exames.

Para a realização deste estudo foi obtida a aprovação pela Comissão de Ética da instituição e o Consentimento Informado Esclarecido junto dos pais.

A análise estatística dos dados foi efectuada utilizando o programa PASW Statistics®, versão 18 (SPSS, Hong Kong).

Resultados

Foram incluídas 68 crianças (52 do sexo feminino, 77%), com idades compreendidas entre um e 36 meses (mediana 7,5 meses; variância 78,295).

Todas as crianças foram submetidas à realização de DMSA na fase aguda e de CUMS posteriormente. Em duas (3%) das crianças não foi efectuada Eco na fase aguda.

Quarenta (59%) crianças apresentavam alterações na DMSA. A Eco estava alterada em treze crianças (19%). Das 28 crianças com DMSA normal, 23 (82%) tinham Eco normal, três (11%) Eco alterada e em duas (7%) não foi realizada Eco. A Eco estava alterada em dez (25%) das 40 crianças com DMSA alterada.

Através da CUMS foi efectuada o diagnóstico de RVU (grau I a V) em quinze crianças (22%). Destas, doze (18%) apresentavam RVU de alto grau (grau \geq III). Em nove (32%) das 28 crianças com DMSA normal foi diagnosticado RVU (grau I a V) na CUMS; destas, seis (67%) apresentavam RVU de alto grau. Das 40 crianças com DMSA alterada, seis (15%) apresentavam RVU (grau I a V) na CUMS, correspondendo todos (100%) a RVU de alto grau (Quadro I).

Quarenta e três (63%) crianças apresentavam alterações na abordagem combinada. Em sete (16%) destas crianças foi diagnosticado RVU de alto grau na CUMS e, em duas (5%), RVU de baixo grau. Das 23 (34%) crianças com abordagem combinada sem alterações, quatro (17%) apresentavam RVU de alto grau na CUMS e duas (9%) RVU de baixo grau. As duas crianças que não foram submetidas a Eco na fase aguda apresentavam DMSA normal e em nenhuma foi diagnosticado RVU na CUMS (Quadro I).

Quanto ao diagnóstico de RVU grau I a V (prevalência de 22%) e de RVU de alto grau (prevalência 18%) os valores obtidos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, taxa de falsos positivos e taxa de falsos negativos para ambas as abordagens encontram-se descritos na Quadro II.

Quadro I. Comparação dos resultados obtidos com ambas as abordagens iniciais (DMSA vs DMSA e Eco)

Abordagem inicial	Número de crianças (% do total de crianças)	Número de RVUs (% do total de crianças em cada categoria - teste positivo vs teste negativo)
DMSA	Teste positivo	40 (59%)
	Teste negativo	6 (15%) RVU alto grau
	Total	6 (22%) RVU alto grau 3 (11%) RVU baixo grau
DMSA e Eco	Total	68 (100%)
	Teste positivo	43 (63%)
	DMSA alterada e Eco normal	7 (16%) RVU alto grau 2 (5%) RVU baixo grau
	DMSA normal e Eco alterada	30
	DMSA alterada e Eco alterada	3 RVU alto grau
DMSA e Eco	DMSA normal e Eco alterada	3
	DMSA alterada e Eco alterada	1 RVU alto grau 2 RVU baixo grau
	Teste negativo	10
	Total	3 RVU alto grau
DMSA e Eco	Teste negativo	4 (17%) RVU alto grau 2 (9%) RVU baixo grau
	Não realizaram Eco; DMSA normal	2 (3%)
	Total	0 RVU
		68 (100%)
		15 (22%)

Quadro II. Valores obtidos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo (IC 95%) para o diagnóstico de RVU grau I a V e RVU de alto grau para ambas as abordagens (DMSA vs DMSA e Eco) na fase aguda de ITU febril inaugural.

	DMSA		DMSA e Eco	
	RVU (grau I a V)	RVU (>= grau III)	RVU (grau I a V)	RVU (>= grau III)
Prevalência	22%	18%	22%	18%
Sensibilidade	40% (0,19-0,64)	50% (0,25-0,74)	60% (0,35-0,80)	67% (0,38-0,86)
Especificidade	36% (0,24-0,49)	39% (0,27-0,52)	33% (0,21-0,47)	35% (0,23-0,48)
Valor preditivo positivo	15% (0,07-0,29)	15% (0,07-0,29)	21% (0,11-0,35)	19% (0,09-0,32)
Valor preditivo negativo	68% (0,49-0,82)	79% (0,60-0,89)	74% (0,53-0,87)	83% (0,62-0,92)

Discussão

A ITU atinge cerca de 3 a 7% das crianças do sexo feminino e 1 a 2% das do sexo masculino, estando por vezes associada a alterações estruturais do sistema genitourinário³. O RVU é diagnosticado em 30 a 40% dos lactentes e crianças pequenas após um primeiro episódio de ITU febril². Está associado a um risco aumentado de ITUs recorrentes, com consequente formação de lesões renais definitivas (principalmente na faixa etária referida), condicionando, entre outras comorbilidades, o eventual posterior aparecimento de hipertensão arterial e insuficiência renal crónica^{1,3}. Por este motivo, é indispensável, face a uma criança pequena com um primeiro episódio de ITU febril, uma abordagem diagnóstica que permita a identificação de alterações do sistema urinário que comportem um risco aumentado de ITUs recorrentes, como é o caso do RVU.

O RVU é geralmente classificado quanto à sua gravidade em cinco graus, de acordo com o International Reflux Study in Children¹⁰. Os refluxos de grau I e II comportam baixo risco de lesão renal, estando associados a um risco de ITU recorrente semelhante ao das crianças sem RVU^{3,11,12}. No entanto, o risco de lesão renal e de ITUs recorrentes, com consequente lesão renal definitiva, é significativamente mais elevado nas crianças com RVU de alto grau do que nas crianças sem refluxo^{11,13,14}. A maioria dos casos de RVU de baixo grau tem resolução espontânea ao longo do tempo, não se justificando a sua avaliação imagiológica repetida³. O mesmo não se verifica em relação ao refluxo de alto grau, principalmente no que respeita aos graus IV e V, que apresentam necessidade de vigilância imagiológica periódica e abordagem terapêutica cirúrgica em alguns casos³.

A CUMS é o exame-padrão para o diagnóstico de RVU, sendo o único exame imagiológico que permite com exactidão a sua identificação e classificação de acordo com o grau de gravidade^{5,15}. No entanto, é um exame invasivo, com riscos associados, e que envolve a exposição da criança a radiação^{5,15}.

A ecografia renal e a DMSA são exames menos invasivos e

com menor número de riscos associados; no entanto, a sua eficácia no diagnóstico de RVU é considerada inferior à da CUMS^{3,14,15}.

Vários estudos têm recentemente sido efectuados no sentido de desenvolver uma estratégia diagnóstica face a um primeiro episódio de ITU febril que permita a identificação das crianças que realmente beneficiam da realização de CUMS para o diagnóstico definitivo de RVU, principalmente no que respeita ao RVU de alto grau. Deste modo seria possível limitar este exame às crianças seleccionadas, evitando a sua realização em 40 a 60% dos casos, segundo alguns autores⁶.

A prevalência de RVU neste estudo foi de 22% e a prevalência de RVU de alto grau de 18%, sendo semelhantes às observadas em outros estudos⁵⁻¹¹.

Quanto à abordagem inicial constituída apenas pela realização de DMSA, a sensibilidade para o diagnóstico de RVU foi inferior à observada em estudos semelhantes (40% vs 70 – 88%), apesar de a especificidade ser aproximada (36%)⁵⁻¹¹. Os valores preditivo positivo e negativo foram inferiores aos encontrados em estudos prévios (15% vs 37 – 57% e 68% vs 85 – 88%)⁵⁻¹¹. Relativamente ao valor preditivo da DMSA para o diagnóstico de RVU de alto grau, verificou-se um aumento da sensibilidade, especificidade e do valor preditivo negativo em relação ao verificado para o diagnóstico de RVU de grau I a V, tal como observado em estudos semelhantes⁵⁻¹¹. Apesar disso, a sensibilidade e o valor preditivo negativo para o diagnóstico de RVU de alto grau foram inferiores (50% vs 66 – 100% e 79% vs 90 – 100%) e a especificidade e o valor preditivo positivo semelhantes (39% vs 34% e 15% vs 17 – 21%) aos previamente publicados⁵⁻¹¹.

Das nove crianças com DMSA normal e com o diagnóstico de RVU realizado por CUMS, três apresentaram RVU grau I ou II e 6 apresentaram RVU de alto grau (uma com RVU grau III e cinco com RVU grau IV), o que significa que seriam refluxos não diagnosticados se uma DMSA normal na fase aguda fosse utilizada isoladamente para obviar a realização de CUMS.

Quanto à abordagem combinada com DMSA e Eco, verificou-se um aumento da sensibilidade em relação à abordagem inicial com DMSA isolada, com concomitante aumento dos valores preditivo positivo e negativo para o diagnóstico de RVU. No entanto, a sensibilidade e especificidade desta abordagem foram inferiores às observadas em estudos semelhantes (60% vs 84% e 33% vs 57%), assim como os valores preditivo positivo e negativo (21% vs 46% e 74% vs 89%)⁵⁻¹¹.

Em relação ao valor preditivo da abordagem combinada quanto ao diagnóstico de RVU de alto grau, verificou-se aumento da sensibilidade, especificidade e do valor preditivo negativo, quer em relação à mesma abordagem para o diagnóstico de RVU de qualquer grau, quer em relação ao diagnóstico de RVU de alto grau utilizando a DMSA isoladamente, tal como observado em estudos semelhantes⁵⁻¹¹. No entanto, a sensibilidade e o VPN foram inferiores aos observados em estudos anteriores (67% vs 83% e 83% vs 92%)⁵⁻¹¹.

Das 23 crianças com DMSA e Eco normais, duas apresentaram RVU de baixo grau e quatro RVU de alto grau na CUMS (uma com RVU grau III e três com RVU grau IV), o que, uma vez mais, significa que seriam refluxos não diagnosticados se uma abordagem inicial com DMSA e Eco normais fosse utilizada para obviar a realização de CUMS.

A principal limitação deste estudo consiste no tamanho pequeno da amostra.

Conclusões

Os resultados encontrados indicam que uma abordagem combinada com DMSA e Eco na fase aguda de um primeiro episódio de ITU febril em crianças pequenas tem uma maior sensibilidade e valor preditivo positivo e negativo para o diagnóstico de RVU (principalmente no que respeita a RVU de alto grau), do que uma abordagem inicial com DMSA isolada, o que se encontra de acordo com o verificado em estudos semelhantes. No entanto, os valores encontrados são, na sua maioria, inferiores aos previamente publicados e não permitem afirmar que qualquer uma destas abordagens pode ser utilizada para seleccionar crianças que necessitam ou não da realização de CUMS.

Referências

1. American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103:843-52.
2. Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 1999;103(4):e54.
3. Feld LG, Mattoo TK. Urinary tract infection and vesicoureteral reflux in infants and children. *Pediatr Rev* 2010;31:451-63.
4. Keren R. Imaging and treatment strategies for children after first urinary tract infection. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:705-10.
5. Lee HY, Hyun Soh B, Hee Hong C, Joon Kim M, Won Han S. The efficacy of ultrasound and dimercaptosuccinic acid scan in predicting vesicoureteral reflux in children below the age of 2 years with their first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2009-13.
6. Tseng MH, Lin WJ, Lo WT, Wang SR, Chu ML, Wang CC. Does a normal DMSA obviate the performance of voiding cystourethrography in evaluation of young children after their first urinary tract infection? *J Pediatr* 2007;150:96-9.
7. Lee MD, Lin CC, Huang FY, Tsai TC, Huang CT, Tsai JD. Screening young children with a first febrile urinary tract infection for high-grade vesicoureteral reflux with renal ultrasound scanning and technetium-99m-labeled dimercaptosuccinic acid scanning. *J Pediatr* 2009;154:797-802.
8. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr* 2007;151:581-4.
9. Fouzas S, Krikelli E, Vassilakos P, Gkentzi D, Papanastasiou DA, Salakos C. DMSA scan for revealing vesicoureteral reflux in young children with urinary tract infection. *Pediatrics* 2010;126:e513-9.
10. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteral reflux. International Reflux study in Children. *Pediatr Radiol* 1985;15:105-9.
11. Hansson S, Dhamey M, Sigstrom O, Sixt R, Stockland E, Wennerstrom M, et al. Dimercaptosuccinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol* 2004;172:1071-4.
12. 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;117:626-32.
13. Jakobsson B, Jacobson SH, Hjalmas K. Vesico-ureteric reflux and other risk factors for renal damage: identification of high- and low-risk children. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(431):31-9.
14. Riccabona M, Avni FE, Blickman JG, Dacher JN, Darge K, Lobo ML, et al. Imaging recommendations in paediatric urology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography, Barcelona, Spain, June 2007. *Pediatr Radiol* 2008;38:138-45.
15. Pohl HG, Belman AB. The “top-down” approach to the evaluation of children with febrile urinary tract infection. *Adv Urol* 2009;78:3409.