



## A evolução do refluxo vesico-ureteral com diagnóstico perinatal

Henrique Leitão<sup>1</sup>, António Jorge Correia<sup>2</sup>, Clara Gomes<sup>2</sup>, Oliveira Simões<sup>2</sup>, Vitor Rolo<sup>2</sup>, Gabriela Mimoso<sup>3</sup>, Conceição Ramos<sup>3</sup>

1 - Hospital Central do Funchal

2 - Hospital Pediátrico de Coimbra

3 - Maternidade Bissaya Barreto, Coimbra

### Resumo

**Objectivo.** Avaliar a evolução e tratamento do refluxo vesico-ureteral congénito (RVU) em recém-nascido ou lactente com diagnóstico pré-natal de anomalia nefro-urológica.

**Métodos.** Estudo de coortes históricas de crianças com o diagnóstico perinatal de RVU, nascidas numa maternidade de apoio perinatal diferenciado da Região Centro do País, entre 1993 e 2002, e posteriormente acompanhadas no hospital pediátrico de referência da mesma Região. Dividimos as crianças em duas coortes, aquelas que efectuaram tratamento cirúrgico e aquelas em que foi decidido manter vigilância. Para cada coorte (se aplicável) avaliámos: sexo, o tipo e grau de RVU, tipo de cirurgia, complicações, frequência e tempo de evolução até à cura espontânea. Na coorte das crianças em vigilância comparámos a proporção de crianças que mantiveram RVU com aquelas em que se verificou cura espontânea, relativamente ao sexo e ao grau de RVU.

**Resultados.** Oitenta e duas crianças cumpriam os critérios de inclusão. O RVU congénito foi mais frequente no sexo masculino (77%) e era maioritariamente unilateral (65%). O tratamento cirúrgico foi efectuado em 35% dos casos, sobretudo nas crianças com RVU bilateral, com unidades refluxivas (UR) de grau elevado – IV ou V - (80% vs. 12% na coorte de crianças em vigilância) e em crianças com lesão/malformação renal (ipsilateral ou contralateral) e/ou assimetria funcional renal (58% vs 24% na coorte de crianças em vigilância). Neste último grupo, verificámos uma frequência de resolução do RVU de 72% (76% no subgrupo que foi acompanhado pelos menos 48 meses). O período entre os 24 e os 36 meses foi aquele em que ocorreu o maior número de resolução de casos. Não encontramos diferenças significativas entre sexo e grau de RVU no que respeita à cura espontânea do RVU.

**Conclusões.** O refluxo vesico-ureteral tende a resolver-se nos primeiros anos de vida, parecendo a profilaxia e vigilância clínica medidas suficientes e seguras no casos de refluxo de baixo grau e, provavelmente, também nos casos mais graves.

**Palavras-chave:** neonatologia, refluxo vesico-ureteral, terapêutica.

*Acta Pediatr Port 2008;39(3):106-10*

### The natural history of neonatal vesicoureteral reflux with perinatal diagnosis

#### Abstract

**Aim.** To evaluate the natural history and management of perinatally diagnosed vesico-ureteral reflux (VUR).

**Methods.** Historic cohort study of infants born at a level III maternity, between 1993 and 2002, who were diagnosed with neonatal vesico-ureteral reflux and who had subsequent follow-up in a level III children's hospital in the centre region of Portugal. The infants were divided in two cohorts: those who required surgery and those treated with prophylactic antibiotics and non-surgical intervention. For each cohort, gender, grade of VUR, chosen surgery, complications, rate and timing of spontaneous resolution of VUR were evaluated. This rate was analyzed regarding the gender and the grade of VUR, in the group under non-surgical intervention.

**Results.** We found 82 children with neonatal VUR. Most patients were boys (77%) with unilateral VUR (65%). Surgery was performed in 35% of patients, mostly in bilateral V, in high grade (IV or V) VUR (80% vs. 12% in the non-surgical cohort) and in infants with renal lesion, malformation or asymmetric renal function (58% vs. 24% in the non-surgical cohort). We found a 72% rate of VUR spontaneous resolution (76% in the subgroup followed up at least 48 months) in the infants managed with non-surgical therapy. The majority of spontaneous resolutions occurred between the ages of 24 and 36 months. In this group, regarding gender or grade, we found no significant differences in the resolution of VUR.

**Conclusions.** Neonatal vesicoureteral reflux resolves during the first years of life. Prophylactic antibiotic and non-surgical

**Recebido:** 16.06.2007

**Aceite:** 21.05.2008

#### Correspondência:

Henrique Miguel de Albuquerque Leitão  
Rua Urb. Quinta Romeiras, 54  
9020-379 Funchal  
968338938  
mi12lara5@hotmail.com

intervention seems to be safe and effective in low grade reflux and even in high grade reflux.

**Key-words:** neonatology, vesico-ureteral reflux, management.

Acta Pediatr Port 2008;39(3):106-10

### Introdução

Nos últimos anos, a ecografia obstétrica tornou-se um exame de rotina. As anomalias estruturais do tracto urinário são as alterações mais frequentemente encontradas, aproximadamente em 1% dos nado-vivos<sup>1,2</sup>. A hidronefrose é o achado mais comum, sendo a maioria não obstrutiva e secundária a refluxo vesico-ureteral (RVU) em 10 a 30% dos casos<sup>2-4</sup>. O RVU congénito é habitualmente bilateral, com grau elevado e ocorrendo maioritariamente no sexo masculino, provavelmente com uma fisiopatologia fetal específica<sup>10</sup>.

O tratamento destas crianças é motivo de controvérsia; o tratamento “conservador”, com vigilância sob profilaxia antibiótica, é proposto no sentido de evitar uma intervenção cirúrgica precoce, na convicção de que, na maioria dos casos, mesmo naqueles com grau de RVU elevado, ocorrerá resolução espontânea<sup>5-8</sup>. O tratamento cirúrgico é defendido nos casos de infecção urinária (IU) de repetição, apesar da profilaxia instituída, nas crianças em que a função renal se deteriora ou quando existe anomalia no rim contra-lateral, raramente apresentando complicações e necessidade de novas intervenções<sup>9</sup>. A cirurgia anti-RVU precoce é igualmente defendida por alguns autores, na expectativa de evitar qualquer episódio de IU, prevenindo assim lesões parenquimatosas renais e as suas complicações<sup>11</sup>. A longo prazo, existe ainda alguma incerteza sobre a história natural do RVU, no que respeita à deterioração da função renal, hipertensão e alterações do crescimento<sup>5</sup>, embora os primeiros anos de seguimento mostrem uma reduzida incidência destas complicações<sup>5,6,9</sup>.

Pretendemos com este estudo documentar a prática clínica de 10 anos (1993-2002), respeitante às crianças nascidas numa maternidade de apoio perinatal diferenciado, com RVU congénito diagnosticado na sequência de algum tipo de anomalia nefro-urológica, e posteriormente acompanhadas no hospital pediátrico de referência da Região Centro.

### Métodos

Trata-se de um estudo de coortes históricas de crianças nascidas numa maternidade de apoio perinatal diferenciado entre Janeiro de 1993 e Dezembro de 2002, com o diagnóstico de RVU confirmado por cistografia miccional radiológica (sendo neste caso utilizada a classificação internacional<sup>12</sup> para definir o grau de RVU) ou por cistografia isotópica. Excluíram-se os casos de RVU secundário.

Posteriormente, as crianças foram acompanhadas em consulta de Nefrologia e/ou Urologia do hospital pediátrico de referência, tendo sido prescrita profilaxia com trimetoprim (2 mg/kg/dia) ou cefadroxil (15-20 mg/Kg/dia), desde o nascimento até à resolução do RVU, até aos 4-6 anos se ausência de cicatriz renal ou 10-12 anos, se cicatrizes renais. O tempo

de resolução do RVU consistiu no intervalo entre o primeiro exame que confirmou o RVU e o primeiro exame que não evidenciou RVU.

Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, tipo e grau de refluxo, lesões renais associadas. As crianças foram depois divididas em duas coortes: (I) crianças submetidas a cirurgia e (II) crianças sob tratamento conservador. Nas crianças do primeiro grupo descrevemos o tipo de cirurgia, tipo e grau do RVU, existência de infecção urinária, ocorrência de lesão renal demonstrável por cintigrafia com ácido dimercapto-succínico (<sup>99mTc</sup>DMSA), evolução e complicações. Nas crianças do segundo grupo, avaliámos o tempo médio de seguimento e a proporção de casos/unidades refluxivas em que o RVU resolveu ou se manteve. Dentro deste grupo seleccionámos ainda as crianças acompanhadas pelo menos 48 meses e procedemos à análise da proporção de casos/unidades refluxivas que resolveram o RVU, relacionando este facto com o sexo e o grau de refluxo, quando atribuído, utilizando curvas de sobrevida de Kaplan-Meier<sup>13</sup>, modificadas para a percentagem de casos que mantiveram RVU.

Foi utilizado o teste de *logrank* (e os respectivos valores de *p* que lhe estão associados) para a análise da diferença entre as curvas. A análise da diferença de proporções considerando o sexo e o grau de RVU foi feita recorrendo ao teste do *Chi-quadrado* (ou teste exacto de Fisher, quando indicado).

### Resultados

De um total de 82 crianças com RVU, foi possível saber a evolução em 69 casos. A razão de masculinidade foi 3,3 (masculino [M] 53:feminino [F] 16).

O RVU era unilateral em 45 casos (M32:F13) e bilateral em 24 casos (M21:F3), correspondendo a um total de 93 unidades refluxivas (UR) – M 74:F 19. Oitenta e uma UR, segundo a classificação internacional de RVU, eram de grau IV ou V, sendo 39% das UR no sexo masculino e 37% das UR no sexo feminino.

Em 69 das UR (74%) não havia lesão/anomalia associada nesse rim nem no contralateral. As anomalias encontradas em 13 UR e nos rins contralaterais de outras 11 UR foram: rim multiquístico (4), duplicação renal (4), displasia renal (3), hipoplasia renal (3), agenesia renal (3), outras (7).

Foram submetidos a cirurgia 24 (35%) crianças (M18:F6): re-implantação uretero-vesical (18) e nefroureterectomia (6). Destas, 14 crianças (58%) tinham lesão parenquimatosa, anomalia (ipsilateral ou contralateral em relação ao RVU) ou assimetria funcional renal. Nove crianças (38%) tinham história de uma ou mais infecções urinárias documentadas (M:F 3.5). Cinco tinham RVU bilateral e em 8 das 14 UR (57%) o RVU era de grau IV/V. Em três casos (13%) não houve resolução satisfatória do RVU, tendo ocorrido uma segunda intervenção.

As restantes 45 crianças foram mantidas sob profilaxia antibiótica com trimetoprim: 13 casos (29%) de RVU bilateral e 32 de RVU unilateral, correspondendo a um total de 58 UR. O tempo médio de seguimento foi de 74 meses (mediana de 70 meses). Nenhuma criança evoluiu para insuficiência renal crónica, nem evidenciou hipertensão arterial.

**Quadro I** – Distribuição das unidades refluxivas que mantiveram ou curaram refluxo vesico-ureteral (RVU) segundo o sexo e o grau de RVU, quando atribuído (n = 58).

	feminino			total	masculino			total	total
	grau 1 a 3	grau 4 e 5	sem classificação		grau 1 a 3	grau 4 e 5	sem classificação		
<b>Mantém RVU</b>	1	1	0	2	10	1	3	14	16
<b>Curou RVU</b>	9	1	0	10	19	4	9	32	42
<b>Total</b>	10	2	0	12	29	5	12	46	58

**Quadro II** – Distribuição das unidades refluxivas que, ao fim de 48 meses de vigilância, mantiveram ou curaram refluxo vesico-ureteral (RVU), segundo o sexo e o grau de RVU (n = 50).

	feminino			total	masculino			total	total
	grau 1 a 3	grau 4 e 5	sem classificação		grau 1 a 3	grau 4 e 5	sem classificação		
<b>Mantém RVU</b>	1	2	0	3	6	1	2	9	12
<b>Curou RVU</b>	8	0	0	8	18	3	9	30	38
<b>Total</b>	9	2	0	11	24	4	11	39	50

Em 14 casos ocorreu infecção urinária (IU) (31%), com 4 crianças apresentando lesão renal subsequente na cintigrafia com  $^{99mTc}$ DMSA (29%). Só foram encontradas lesões cicatríciais nas crianças com história de IU.

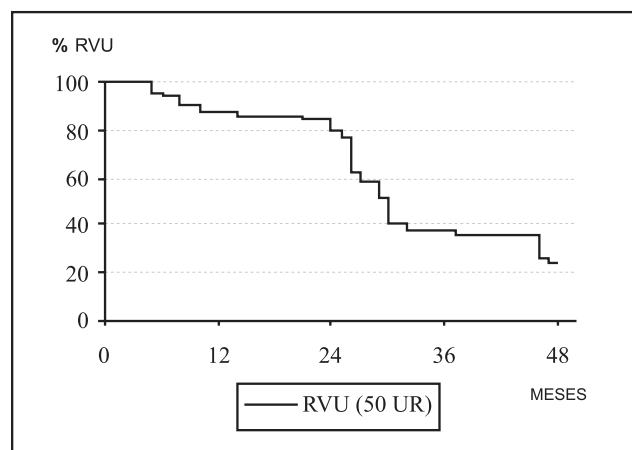
Neste grupo de 58 UR ocorreu resolução espontânea do RVU em 42 UR (72%). O Quadro I mostra a distribuição dos casos com manutenção ou cura do RVU segundo o sexo e o grau de RVU, quando atribuído. Dez UR no sexo feminino (83%) e 32 UR no sexo masculino (70%) curaram (p 0,34). 28 UR de grau I-III (72%) e 5 UR de grau IV-V (71%) curaram (p 0,98). A cura do RVU nas UR sem grau de RVU atribuído ocorreu em 75% dos casos.

Trinta e oito crianças foram acompanhadas pelo menos 48 meses, 29 do sexo masculino e nove do sexo feminino (M:F 3,2), sendo o RVU bilateral em 12 casos e unilateral em 26 casos, correspondendo a 50 unidades refluxivas (UR). O RVU era de grau I-III em 33 UR (67%), de grau IV-V em 6 UR (12%) e nas restantes UR (11) não foi classificado o grau de RVU.

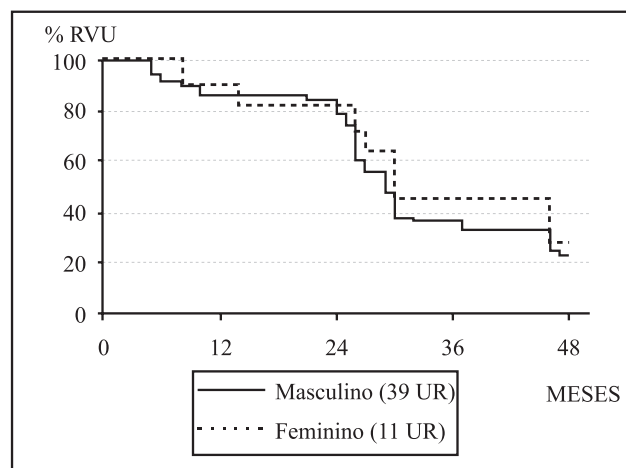
Foram encontradas lesões renais na cintigrafia  $^{99mTc}$ DMSA em 4 UR (8%). Todas as crianças tinham história de IU. De um total de oito crianças com história de IU, três (4 UR) apresentaram as referidas lesões renais.

Neste subgrupo, ocorreu cura do RVU em 38 UR (76%). O Quadro II mostra a distribuição das UR que curaram ou mantiveram RVU segundo o sexo e o grau de RVU, quando atribuído. Oito UR no sexo feminino (73%) e 30 UR no sexo masculino (77%) curaram. 26 UR com RVU grau I-III (79%) e três UR com RVU grau IV,V (50%) curaram.

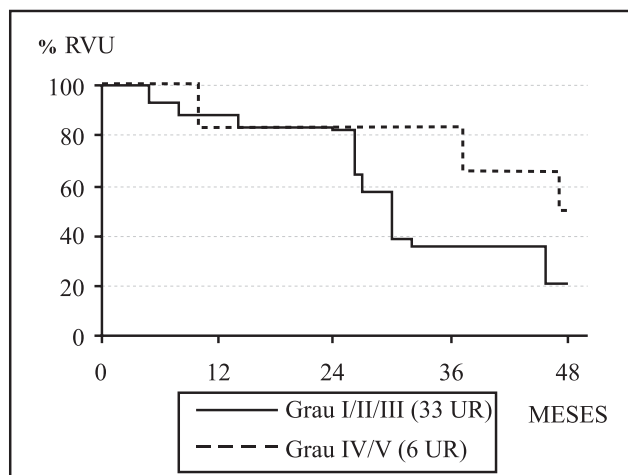
As Figuras 1, 2 e 3 apresentam curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier, modificadas para a percentagem de UR que manteve RVU ao longo dos 48 meses de acompanhamento. Segundo a curva que contempla a globalidade das UR deste subgrupo (Figura 1), a probabilidade de manter RVU é de 88%, 80%, 38% e 24% após 12, 24, 36 e 48 meses de evolução, respectivamente.



**Figura 1** – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier modificada para a percentagem de unidades refluxivas (n = 50) que mantiveram refluxo vesico-ureteral, ao fim de 48 meses. RVU - refluxo vesico-ureteral, UR - unidades refluxivas.



**Figura 2** – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier modificada para a percentagem de unidades refluxivas (n = 50) que mantiveram refluxo vesico-ureteral ao fim de 48 meses, segundo o sexo (p 0,59). RVU - refluxo vesico-ureteral, UR - unidades refluxivas.



**Figura 3** – Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier modificada para a percentagem de unidades refluxivas (n = 39) que mantiveram refluxo vesico-ureteral ao fim de 48 meses, segundo o grau de refluxo (p 0,15), quando atribuído. RVU - refluxo vesico-ureteral, UR - unidades refluxivas.

Considerando as mesmas curvas, quando separadas as UR por sexo ou grau de RVU (Figuras 2 e 3), e aplicando o teste de *logrank*, não encontramos diferença estatisticamente significativa entre sexo masculino vs. sexo feminino (p 0,59) e RVU grau I-III vs. RVU grau IV-V (p 0,15).

### Discussão

Acredita-se que o RVU identificado nos primeiros meses de vida (na sequência do diagnóstico de hidronefrose ou anomalia renal fetal) tem características fisiopatológicas específicas, provavelmente relacionadas com alterações do desenvolvimento fetal, conduzindo a obstrução transitória uretral, com maior gravidade nos fetos do sexo masculino, e alterações difusas do parênquima renal traduzidas em atrofia, hipoplasia ou displasia<sup>8,10,14,15</sup>. A distorção precoce da estrutura do rim e das vias excretoras poderia perpetuar as condições para a ocorrência de RVU e infecção urinária já no período neonatal e nos primeiros meses de vida<sup>16</sup>. Estes dados explicariam as lesões encontradas em recém-nascidos (RN), mesmo na ausência de infecção, e a maior frequência de RVU em RN do sexo masculino, com RVU bilateral de alto grau<sup>8,10,15</sup>.

Nesta revisão encontramos uma razão de masculinidade de 3,3, concordante com a literatura consultada. No entanto, os casos de RVU unilateral foram mais numerosos (45 casos vs. 24 casos de RVU bilateral), embora nos rapazes fossem encontrados 40% de casos de RVU bilateral, contrastando com os 19% encontrados nas raparigas. Nas crianças do sexo feminino, o RVU tendia a ser, portanto, unilateral e com lesão/malformação associada (44% dos casos). No que diz respeito à gravidade do RVU, encontramos uma frequência semelhante de RVU grau IV/V em rapazes e raparigas (39% vs. 37% das UR classificadas).

O tratamento do RVU congénito é ainda motivo de controvérsia. Se numa criança com RVU de grau V, com infecções urinárias de repetição ou evidência de lesão renal com possível compromisso da função, não se questiona o benefício do trata-

mento cirúrgico, nas crianças com um quadro clínico menos grave, não é consensual a sua necessidade, no pressuposto de que a evolução natural da doença será a cura espontânea nos primeiros anos de vida<sup>5,6,9</sup>. Por outro lado, existem argumentos a favor de uma cirurgia precoce, com o objectivo de reduzir a exposição das crianças ao risco de infecção, motivado pela existência de RVU, e pela evidência de que, mesmo sob profilaxia antibiótica, cerca de 25% das crianças têm infecção urinária<sup>7</sup>. Desta forma, era reduzida a quantidade de crianças com cicatriz renal e suas possíveis complicações a longo prazo, nomeadamente hipertensão arterial e insuficiência renal<sup>11</sup>. Admite-se que não existem estudos prospectivos suficientemente longos para comprovar a segurança de um tratamento não cirúrgico, principalmente nas crianças com evidência de RVU com alto grau. No entanto, alguns estudos dirigidos a este problema mostram resultados e complicações equivalentes, quando se propõe um tratamento de observação, tanto para RVU de baixo ou alto grau<sup>5,6,9</sup>. Mais alguns anos passarão para podermos dispor de dados mais conclusivos. Na revisão da prática clínica de 10 anos que apresentamos, verificámos que as crianças submetidas a cirurgia (24 casos) foram aquelas com história de infecção urinária de repetição (38%) ou com lesão renal significativa, com diminuição da função em relação ao rim contra-lateral (58%). Estes casos, de um modo geral, eram sobreponíveis a uma maior gravidade de RVU; 80% tinham pelo menos uma UR de grau IV ou V. Deste modo, o número de UR com RVU de alto grau tratadas apenas com profilaxia antibiótica e vigilância foi escasso (apenas 7 num total de 58 UR – 12%), obrigando a algumas reservas quanto às conclusões a tirar, quando comparámos a evolução das UR de baixo grau com as de alto grau. De qualquer forma, o estudo estatístico efectuado não revela diferenças significativas entre os dois grupos, embora a simples observação da Figura 3 denote alguma separação entre as curvas, no sentido da manutenção de RVU nas UR de graus IV ou V. Não foi encontrada diferença significativa entre a evolução do RVU, no que respeita ao sexo, embora o reduzido número de UR femininas também obrigue a alguma precaução nesta conclusão. O período de evolução em que ocorreram mais casos de resolução espontânea do RVU decorreu entre os 24 e os 36 meses (com uma redução de cerca de 50% dos casos que mantinham RVU), com um pico logo após os 2 anos. Este súbito decréscimo está provavelmente enviesado pela marcação sistemática de uma cistografia para esta data. Provavelmente, a resolução do RVU, em relação ao total dos casos, será um processo mais gradual. Nas crianças sob observação, não foi encontrado qualquer caso com insuficiência renal, hipertensão arterial ou alterações do crescimento, embora a mediana do tempo de seguimento seja de apenas 70 meses. Mais uma vez, necessitamos de resultados de estudos multicêntricos, a longo prazo, que mostrem inequívoca segurança do tratamento médico de RVU de alto grau, nos casos em que não surgem complicações infecciosas e/ou funcionais, para que esta prática seja completamente aceite.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao Director da Consulta Externa do Hospital Pediátrico de Coimbra (HPC) por ter autorizado a



consulta dos processos clínicos e aos funcionários do Arquivo Clínico do HPC pela disponibilidade demonstrada.

### Referências

1. Sherer DM. Editorial: Is fetal hydronephrosis overdiagnosed? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:601-6.
2. Thomas DF. Fetal uropathy. *Brit J Urol* 1990;66:225-31.
3. Kitagawa H, Pringle KC, Stone P, Flower J, Murakami N, Robinson R. Postnatal follow-up of hydronephrosis detected by prenatal ultrasound: the natural history. *Fetal Diagn Ther* 1998;13:19-25.
4. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang AC. Incidental vesicoureteric reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 1993;187:157-60.
5. Upadhyay J, McLorie G, Bolduc S, Bagli D, Khoury A, Farhat W. Natural history of neonatal reflux associated with prenatal hydronephrosis: long-term results of prospective study. *J Urol* 2003;169:1837-41.
6. Farhat W, McLorie G, Geary D, Capolicchio G, Bagli D, Merguerian P et al. The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol* 2000;164:1057-60.
7. Elder JS. Commentary: importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992;145:1750-4.
8. Assael BM, Guez S, Marra G, Secco E, Manzoni G, Bosio M et al. Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Br J Urol* 1998;82:252-7.
9. Herndon CD, McKenna PH, Kolon T, Gonzales E, Baker L, Docimo S. A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 1999;162:1203-8.
10. Kokoua A, Homsy Y, Lavigne JF, Williot P, Corcos J, Laberge I et al. Maturation of the external urinary sphincter: a comparative histotopographic study in humans. *J Urol* 1993;150:617-22.
11. Yu TJ, Chen WF, Chen HY. Early versus late surgical management of fetal reflux nephropathy. *J Urol* 1997;157:1416-8.
12. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981;67:392-400.
13. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Amer Stat Assoc* 1958;54:457.
14. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997;80:319-27.
15. Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola CA, Caccamo ML, Castelanni MR, Assael BM. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. *J Pediatr* 1994;124:726-30.
16. Lambert H, Coulthard M. The child with urinary tract infection. In: *Clinical Pediatric Nephrology*, Third Edition. Nicholas Webb, Robert Postlethwaite, eds. Oxford, 2003:197-225.