

## Incidência e Factores de Risco de Cicatriz Renal Após Primeiro Episódio de Pielonefrite Aguda

H. LEITÃO<sup>1</sup>, P. GOUVEIA<sup>2</sup>, A. TIMÓTEO<sup>2</sup>, E. MENDONÇA<sup>3</sup>, M. ALMEIDA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Pediatria do Hospital Central do Funchal

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina de Lisboa

<sup>3</sup> Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria – Lisboa

### Resumo

**Objectivo:** Avaliar a incidência e os factores de risco de lesão renal após um primeiro episódio de pielonefrite aguda (PNA). **Métodos:** Foram analisados os processos clínicos de crianças seguidas na Consulta de Nefrologia Pediátrica de um Hospital de Nível III, após internamento por PNA entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2002. Foram excluídas as crianças com antecedentes de infecção urinária, uropatia previamente conhecida e aquelas que não completaram a investigação complementar imagiológica e funcional. **Resultados:** 86 crianças cumpriam os critérios de inclusão, 57% do sexo feminino e 59% com idade igual ou inferior a 1 ano. A *Escherichia coli* foi o agente isolado em 92% dos casos. Em 21 casos (24%) foi encontrada lesão renal sequelar. Num total de 22 crianças (25%) que apresentavam refluxo vésico-ureteral (RVU), 41% tinham lesão renal. 12 crianças (19%), num total de 64 crianças sem RVU, tinham lesão renal. A presença de RVU correlacionou-se com a existência de cicatriz de uma forma estatisticamente significativa ( $p$  0.037). Verificámos uma taxa de abandono da Consulta de 37%. **Conclusão:** A lesão renal, após uma primeira PNA, acontece em cerca de um quarto das crianças, sendo o RVU o factor de risco mais importante.

**Palavras-Chave:** pielonefrite aguda, cicatriz renal, refluxo vésico-ureteral.

### Summary

#### Occurrence and Risk Factors for Renal Scarring After a First Documented Acute Pyelonephritis

**Objective:** To evaluate the occurrence and risk factors to develop renal scar after a first documented acute pyelonephritis. **Methods:** Evaluation of the clinical records regarding children referred for Paediatric Nephrology consultation, in a tertiary hospital, after a first documented acute pyelonephritis, between January, 2000 and

December, 2002. Children with history of previous urinary infection or known urinary tract malformation were excluded. Only those who completed the investigation were included. **Results:** We found 86 children in these conditions. 57% were females and 59% were under the age of 1 year. *Escherichia coli* was isolated in 92% of the patients. 21 children (24%) had renal scar. 22 children (25%) had vesico-ureteric reflux. In this group, 41% had renal scar. 12 of the 64 children without vesico-ureteric reflux (19%) had renal scar. The presence of vesico-ureteric reflux and renal scarring had a statistic correlation ( $p$  0.037). We found that 37% of children didn't complete the investigation. **Conclusion:** Renal scarring occurs approximately in 25% of children after an acute pyelonephritis and the vesico-ureteric reflux appears to be the most important risk factor.

**Key-Words:** acute pyelonephritis, renal scar, vesico-ureteric reflux.

### Introdução

A infecção urinária (IU) constitui um problema frequente na criança. A sua verdadeira incidência é incerta, mas é conhecida a proporção semelhante entre sexo masculino e feminino até aos 2 anos de idade, aumentando a incidência no sexo feminino nos anos subsequentes (incidência cumulativa de 8,2% no sexo feminino e de 2,8% no sexo masculino aos 7 anos)<sup>1</sup>. A principal implicação da IU reside no desenvolvimento de lesão parenquimatosa renal que, a prazo, poderá conduzir a hipertensão arterial, insuficiência renal e pre-eclâmpsia durante a gravidez<sup>3,8</sup>.

A frequência de cicatriz renal após uma primeira pielonefrite aguda (PNA) está ainda pouco definida. Nas publicações dirigidas a este problema encontramos uma incidência muito variável, oscilando entre 15 a 86%<sup>5-7,9</sup>. Dados relativos a uma população portuguesa e recentemente publicados<sup>10</sup>, relatam uma incidência de 24% de cicatriz renal após um primeiro episódio de pielonefrite aguda.

Os factores que influenciam o aparecimento de lesão renal são também motivo de investigação, sem que todos os dados publicados apontem, consistentemente, no mesmo

Correspondência: Henrique Miguel de Albuquerque Leitão  
Rua Urbanização Quinta das Romeiras, 54  
9020-137 FUNCHAL  
Telefone: 968338938  
e-mail: mi12lara5@hotmail.com

sentido. Neste contexto, a influência da idade e a relação entre o refluxo vésico-ureteral (RVU) e a presença de cicatriz renal (CR), continuam a ser motivo de debate e incerteza<sup>4,6</sup>.

A fisiopatologia subjacente à lesão renal não está ainda completamente esclarecida. A existência de estudos sobre a criança com IU e sobre as suas sequelas pode contribuir para um melhor esclarecimento desta matéria, conduzindo a protocolos de investigação pós-IU mais apurados e baseados em evidência<sup>3</sup>.

O objectivo deste estudo consiste em avaliar a incidência e os factores de risco de lesão renal cicatricial após uma primeira pielonefrite aguda.

## Métodos

Analisou-se uma coorte histórica de crianças internadas com o diagnóstico de PNA, entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2002, e que foram seguidas na Consulta de Nefrologia de um Hospital de Nível III. O diagnóstico de PNA foi considerado nas crianças com um quadro clínico suspeito (febre, irritabilidade, recusa alimentar, disúria, consoante o grupo etário), com análise sumária de urina e sedimento urinário compatíveis e um valor sérico de Proteína C-reativa superior a 5 mg/dl. Foram apenas incluídos casos em que não existiam antecedentes de infecção urinária baixa ou alta e patologia malformativa uronefrológica. Foram excluídos os casos em que ocorreu abandono da consulta, sem que se tivesse completado o estudo do aparelho urinário subsequente.

Em relação aos casos com o primeiro episódio de PNA colheram-se dados referentes à idade, sexo, tempo até ao início da antibioticoterapia, agente microbiano envolvido, presença de RVU – Grau I a III, avaliados por cistografia radioisotópica directa, quatro a seis semanas depois – e presença de lesão parenquimatosa renal compatível com cicatriz renal (CR) – avaliada por cintigrafia renal com ácido dimercaptosuccínico (DMSA) marcado com tecnécio<sup>99</sup> e realizado 6 meses após a PNA.

Realizou-se um estudo descritivo em relação a estas variáveis e foi efectuada a análise do risco de lesão parenquimatosa renal em relação à existência de RVU, ao grau de RVU, à idade e ao tempo até ao início de antibioticoterapia, calculando o Risco Relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%.

## Resultados

Oitenta e seis crianças cumpriam os critérios de inclusão do estudo, sendo 49 (57%) do sexo feminino e 37 (43%) do sexo masculino. Setenta crianças (81,4%) tinham idade igual ou inferior a 3 anos, sendo 51 menores de 1 ano (59%). O tempo médio entre o início dos sintomas e a

antibioticoterapia foi de 2,5 dias. Foi identificado agente infeccioso em 74 crianças. Destes, 68 (91,9%) eram estirpes de *Escherichia coli*. Nas restantes 12 crianças ocorreu contaminação da amostra ou não identificação do agente. Foram identificados 22 crianças (25,5%) com RVU: 13 crianças do sexo feminino e 9 crianças do sexo masculino. Das crianças com RVU, 4 ocorriam à direita, 9 à esquerda e 9 eram bilaterais. Foram identificados 21 casos (24,4%) com cicatriz renal (CR): 13 crianças do sexo feminino e 8 do sexo masculino. Em 15 casos a CR encontrava-se à esquerda (71,4%), em 3 casos à direita e em 3 casos existiam lesões bilaterais (Quadro I).

**Quadro I**  
Localização de refluxo vésico-ureteral e lesão renal.

	SEM LESÃO	LESÃO RE	LESÃO RD	LESÃO BL	TOTAL
RVU ESQ	5	3	1	0	9
RVU DIR	3	1	0	0	4
RVU BL	5	2	1	1	9
TOTAL	13	6	2	1	22

RVU- Refluxo vésico-ureteral; RE- Rim esquerdo; RD- Rim direito; ESQ- Esquerdo; DIR- Direito; BL- Bilateral.

Das 22 crianças com RVU, 9 (40,9%) tinham lesão parenquimatosa renal. No grupo das crianças sem RVU, a frequência de CR foi de 18,8%. Estes resultados traduzem um Risco Relativo significativo (RR 2,18 com IC (95%) 1,07 – 4,46) (Quadro II).

**Quadro II**  
Distribuição dos casos segundo a presença de refluxo vésico-ureteral e cicatriz renal (RR 2,18 IC 95%: 1,07 – 4,46).

	Com CR	Sem CR	TOTAL
Com RVU	9	13	22
Sem RVU	12	52	64
TOTAL	21	65	86

RVU- Refluxo vésico-ureteral; CR- Cicatriz renal.

Foi detectado RVU em 22 crianças, de Grau III em 9 e de Grau I ou II em 13. No grupo de doentes com RVU de Grau III detectou-se CR em 5 (55% dos casos). No segundo grupo (RVU Grau I e II), 4 crianças apresentaram CR (30%) – RR 1,8 com IC (95%) 0,66–4,92.

Do grupo de crianças com menos de 3 anos (70), foi identificada CR em 19 casos (27,1%). Nas restantes 16 crianças, 2 (12,5%) tinham CR – Risco Relativo 2,17 com IC (95%) 0,56 – 8,39 (Quadro III).

**Quadro III**  
**Distribuição dos casos segundo a idade e a presença de cicatriz renal (RR 2,17 IC 95%: 0,56 – 8,39).**

	Com CR	Sem CR	TOTAL
3 anos	19	51	70
>3 anos	2	14	16
TOTAL	21	65	86

CR- Cicatriz renal.

Setenta e seis crianças (88%) tinham febre. Em 45 casos, o início da terapêutica ocorreu até 72 horas de duração do síndrome febril. Neste grupo de crianças, 11 (24,4%) tinham CR. Nas restantes crianças, em que o tratamento foi instituído após 3 dias de febre, a incidência de cicatriz renal foi de 22,5% (7 em 31 casos) – RR de 1,08 com IC (95%) 0,47 – 2,48.

Neste levantamento, verificámos que 37% das crianças que foram internadas por PNA abandonaram precocemente a Consulta Externa.

### Discussão

As crianças que sofrem uma IU são sempre uma fonte de preocupação para os Pediatras. Se as suas consequências imediatas são, na maioria dos casos, pouco importantes, as consequências de um rim com lesões cicatriciais, a longo prazo, podem encerrar uma morbidade importante. O centro da questão é a potencial lesão parenquimatosa renal; com que frequência surge e como surge. O objectivo principal deste estudo foi avaliar essa frequência, na sequência de um primeiro episódio de PNA. Encontrámos um valor de 24% de crianças com lesão parenquimatosa renal após PNA. É uma incidência concordante com a maioria da bibliografia consultada, curiosamente, idêntica à encontrada num estudo, recentemente publicado<sup>10</sup>, relativo a uma população pediátrica portuguesa do Norte do País.

As condutas terapêuticas e de seguimento que são, neste contexto, adoptadas, vão no sentido de identificar e reduzir os factores de maior risco de cicatriz renal (CR). Alguns destes factores são consensuais. Assim, o tempo de sintomatologia até ao início da terapêutica antibiótica aumentará a probabilidade de CR<sup>11</sup>. No nosso estudo, este factor não se revelou determinante. Provavelmente o ponto de corte aplicado (72 horas sem terapêutica) não foi suficientemente longo para mostrar os efeitos deletérios e não há crianças suficientes com um atraso realmente importante até ao início do tratamento antibiótico. Por outro lado, foi demonstrado que as IU febris, com inflamação sistémica comprovada por valores elevados de proteína-C-reativa, mais frequentemente conduzem a CR<sup>5</sup>. Também as crianças com IU recorrentes e malformação obstrutiva estão

mais sujeitas a CR, uma vez que a distorção progressiva da estrutura do rim vai criando condições de refluxo intra-renal, perpetuando um ciclo de infecção/cicatriz renal/infecção<sup>3,12,13</sup>.

Outros factores, no entanto, são ainda motivo de alguma discussão: idade e presença de RVU e a sua relação com o estabelecimento de CR.

Classicamente, desde os estudos de Berg e Pylkkanen, no início dos anos oitenta, as crianças de menor idade eram consideradas como tendo maior probabilidade de CR num contexto de IU<sup>14,15</sup>. No mesmo sentido, em 1997, Vernon e Coulthard publicaram um estudo que indicava que a probabilidade de CR após IU, depois dos 4 anos, se aproximaria de zero. Estes dados teriam implicações clínicas importantes, uma vez que não seria lógico proceder a uma investigação aprofundada numa criança com uma IU diagnosticada após os 4 anos. Sugeria-se que as lesões encontradas após esta idade teriam origem em IU prévias, não diagnosticadas, e que o rim, após aquela idade, ultrapassaria a sua susceptibilidade para adquirir lesões, seja por maturação do seu parênquima, seja pela resolução espontânea dos casos com RVU<sup>4</sup>. No entanto, no mesmo ano, Benador e Benador publicam no *The Lancet* um estudo prospectivo em que efectuam cintigrafia renal em fase aguda de PNA, em crianças dos 0-16 anos, identificando lesões iniciais, e alguns meses depois, identificando as lesões cicatriciais. Encontram uma incidência de CR de 40% abaixo de um ano, 86% entre 1-5 anos e 64% acima dos cinco anos, não confirmando as conclusões anteriormente descritas<sup>6</sup>. Dados mais recentes, provenientes de experimentação animal em suínos, sugerem que o rim se mantém, em qualquer idade, susceptível a adquirir lesões cicatriciais após uma agressão infecciosa, principalmente num contexto de RVU<sup>14</sup>. No sentido de contribuir para o esclarecimento desta questão, o presente estudo tem limitações evidentes, uma vez que o número de casos acima dos 3 anos é escasso (16 casos). Embora a percentagem de crianças com CR neste grupo (12,5%) seja claramente inferior à das crianças com menos de 3 anos (27,1%), não encontrámos um risco relativo significativo para o factor idade. Provavelmente, a natureza multifactorial da susceptibilidade do rim em desenvolver lesão parenquimatosa após PNA, possa explicar a discordância dos dados apresentados nas últimas décadas. Portanto, não parece indicado utilizar a idade como critério isolado na decisão do protocolo de investigação do aparelho urinário após IU.

Estima-se que o RVU exista em cerca de 1% de todas as crianças<sup>15,16</sup> e entre 20 a 50% das crianças submetidas a investigação após uma IU<sup>5-7,9,10,16</sup>. Pensa-se que se trata de uma característica genética, existindo um risco acrescido de RVU nas crianças com história familiar positiva<sup>16,17</sup>. Há evidência de que é um factor de risco para lesão renal nas crianças com IU, principalmente quando presente num

grau elevado<sup>18,19</sup>. No entanto, os mecanismos subjacentes a esta relação estão ainda por definir. À semelhança de outros, foi interessante verificar no nosso estudo que, após PNA, embora exista um risco relativo significativo de se estabelecer lesão renal nas crianças com RVU, existem indivíduos com RVU e sem CR (13 casos) e outros sem RVU e com CR (12 casos). No primeiro grupo (RVU sem CR), o baixo grau do refluxo (em alguns casos) e a menor gravidade da IU ou o seu tratamento mais atempado (nos casos de refluxo mais grave), poderão explicar a ausência de lesão renal. Podemos também tecer algumas hipóteses que expliquem a existência do segundo grupo de crianças (CR sem RVU), contrariando o pressuposto de que a CR surge devido à IU, obrigatoriamente num contexto de RVU. Assim, sugere-se que: (1) a criança teria RVU, mas que entretanto se resolveu (poderá explicar a maioria dos casos), (2) a criança tem RVU, mas o exame falhou em identificá-lo, graças ao seu perfil intermitente, (3) as alterações cintigráficas de hipocaptação não seriam verdadeiras CR, mas sim alterações displásicas/hipoplásicas, não relacionadas com RVU, (4) o quadro infeccioso era caracteristicamente grave, sem necessidade de RVU, para ascender ao rim e (5) a infecção renal teve origem hematogénea<sup>3</sup>.

Podemos concluir que aproximadamente num quarto das crianças com uma primeira pielonefrite aguda surgirá lesão renal cicatricial, obrigando a uma vigilância atenta da função renal. O factor de risco mais importante será a presença de RVU, na medida em que cria as condições locais para a infecção e a consequente destruição e fibrose de parênquima do rim.

A última consideração prende-se com a taxa de abandono da Consulta Hospitalar constatada (37%). Extrapolando para este grupo de 50 crianças, a frequência de CR encontrada na população estudada (24%), podemos reear que cerca de 12 crianças poderão apresentar lesões renais, sem que tenham sido diagnosticadas e não dispendo de seguimento médico adequado à situação.

### Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os elementos do Corpo Clínico da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria pelas importantes sugestões e orientações com que contribuíram para este estudo.

### Bibliografia

1. Coulthard M, Lambert H, Keir M. Occurrence of renal scars in children after their first referral for urinary tract infection. *BJM* 1997; 315: 918-9.
2. Hall M, Turi S. Vesico-ureteric Reflux and renal scarring. In: *European Society of Pediatric Nephrology Handbook* 2002.
3. 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.
4. Vernon S, Coulthard M, Lambert H, Keir M, Matthews J. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had normal scans with dimercaptosuccinic acid: a follow up study. *BMJ* 1997; 315: 905-8.
  5. Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Renal damage one year after first urinary tract infection. *J Pediatr* 1996; 129: 815-20.
  6. Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet* 1997; 349: 17-9.
  7. Capdevila E, Mrtin I, Mainou C, Toral E. First urinary tract infection in healthy infants: epidemiology, diagnosis and treatment. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 310-4.
  8. Jacobson SH et al. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27-year follow-up. *BMJ* 1989; 299: 703-6.
  9. Elder J. Urologic Disorders in Infants and Children. In: Nelson - Textbook of Paediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. 16th ed. *WB Saunders Company*, 2000: 1621-9.
  10. Sarmento A, Garrido C, Mais I, Maciel I. Achados da Cintilografia Renal após um primeiro diagnóstico de Infecção Urinária. *Acta Pediatr Port* 2004; 1: 19-23.
  11. Ransley PG, Risdon RA. Effects of antimicrobial therapy on evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int* 1981; 20: 733-8.
  12. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillae and intra-renal reflux in the pig. *Lancet* 1974; 2: 1114.
  13. Rolleston G, Maling T, Hodson C. Intra-renal reflux and the scarred kidney. *Arch Dis Child* 1974; 49: 531-9.
  14. Coulthard MG, Flecknell P, Manas D, O'Donnell M. Renal scarring caused by vesico-ureteric reflux and urinary infection: a study in pigs. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 481-4.
  15. Coulthard MG. Do kidneys outgrow the risk of reflux nephropathy? *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 477-80.
  16. Jacobson S, Hansson S, Jakobsson B. Vesico-ureteric reflux: occurrence and long-term risks. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 431: 22-33.
  17. Feather SA, Malcolm S, Woolf AS, Wright V, Blaydon D, Reid CJ, et al. Primary, nonsyndromic vesico-ureteric reflux is genetically heterogeneous with a locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1420-5.
  18. Smellie J, Tamminem-Mobius T, Koskimes O, Olbing H, Claesson I, Wikstad I. Five year study of medical or surgical treatment in children with severe reflux: radiological renal findings. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 223-30.
  19. Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Evaluation of DMSA scintigraphy and urography in assesseing both acute and permanent renal damage in children. *Acta Radiol* 1998; 39: 447-52.