

**JOSÉ MARIA PENIDO SILVA**

**CURSO CLÍNICO DO REFLUXO  
VESICoureTERAL PRIMÁRIO  
EM 735 CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Belo Horizonte**

**2006**

**JOSÉ MARIA PENIDO SILVA**

**CURSO CLÍNICO DO REFLUXO  
VESICoureTERAL PRIMÁRIO  
EM 735 CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES**

**Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor.**

**Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.**

**Orientador: Dr. Eduardo Araújo de Oliveira**

**Co-orientador: Dr. José Silvério Santos Diniz**

**Belo Horizonte**

**2006**

S586c Silva, José Maria Penido.  
Curso clínico do refluxo vesicoureteral primário em 735 crianças e adolescentes [manuscrito] / José Maria Penido Silva. – 2005.  
203 f., enc: il. 15  
Orientador: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira.  
Co-orientador: Prof. José Silvério Santos Diniz.  
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.  
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.  
Textos em português e inglês.  
Inclui bibliografia.

1. Refluxo vesicoureteral – Teses. 2. Insuficiência renal crônica – Teses. 3. Infecções urinárias – Teses. 4. Rins – Doenças – Teses. 5. Trato urinário – Infecção – Teses. 6. Rins – Doenças – Teses. 7. Hipertensão arterial – Teses. 7. Pediatria – Teses. 8. Hidronefrose – Teses. 9. Doenças fetais – Teses. 10. Fatores de risco – Teses. I. Oliveira, Eduardo Araújo de. II. Diniz, José Silvério Santos. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WS-320



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Eduardo Araújo de Oliveira, José Silvério Santos Diniz, Paulo César Koch Nogueira, Vera Maria Santoro Belangero, Ana Cristina Simões e Silva e Rosângela Milagres, aprovou a defesa de tese intitulada: "**CURSO CLÍNICO DO REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO EM 735 CRIANÇAS E ADOLESCENTES**", apresentada pelo doutorando **JOSÉ MARIA PENIDO SILVA** para obtenção do título de doutor em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 10 de março de 2006.

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira  
orientador

Prof. José Silvério Santos Diniz  
Co-orientador

Prof. Paulo César Koch Nogueira

Profa. Vera Maria Santoro Belangero

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Profa. Rosângela Milagres

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

## **Reitora da Universidade Federal de Minas Gerais**

Profa. Ana Lúcia Almeida Gazzola

### **Vice-Reitor**

Prof. Marcos Borato Viana

### **Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais**

Prof. Geraldo Brasileiro Filho

### **Vice-Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais**

Prof. Joel Alves Lamounier

### **Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

Prof. Francisco José Penna

### **Vice-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

Prof. Joel Alves Lamounier

### **Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

Coordenador: Prof. Francisco José Penna

Subcoordenador: Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof<sup>a</sup>. Ivani Novato Silva

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof. Marcos Borato Viana

Prof<sup>a</sup>. Regina Lunardi Rocha

Prof. Roberto Assis Ferreira

Miguir Terezinha Vieccelli Donoso (Rep. Discente – Titular)

Valéria Tassara (Rep. Discente – Suplente)

A todos os membros da Unidade de Nefrologia  
Pediátrica do Departamento de Pediatria /  
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de  
Minas Gerais: aos que estão em plena atividade,  
àqueles que já se aposentaram ou que por lá  
passaram, aos residentes, alunos e funcionários.  
Todos contribuíram para o entendimento dos  
pacientes que sofrem de problemas renais e para  
que seu sofrimento fosse minorado.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Eduardo Araújo Oliveira, cuja trajetória acompanhei na Unidade de Nefrologia Pediátrica desde seus tempos de estudante e que, com sua inteligência e capacidade, tornou-se meu orientador.

Ao professor José Silvério Santos Diniz, que desde 1972, quando iniciei minha Residência em Pediatria, tornou-se meu orientador não só nas artes da Ciência, como na Ética para com os pacientes e seus familiares. Tornou-se também um grande amigo e conselheiro.

A todos os colegas do “Grupo de Rim”, professores, médicos, funcionários, que durante esses 33 anos de convivência souberam suportar minhas alegrias e tristezas, sempre me apoiando nas decisões e projetos. Sem essas pessoas não teria conseguido levar essa empreitada com êxito.

Ao amigo Eli Armando Siqueira Rabelo, que partiu tão precocemente.

Ao Departamento de Pediatria, onde sempre tive acolhida e apoio, e a todos os meus alunos, que nesses 30 anos de magistério foram um desafio contínuo para meu crescimento científico.

Aos alunos que participaram deste estudo, fazendo sua iniciação científica: Bárbara Caldeira Souza, Carolina Chaves Matos, Daniela Espírito Santo, Flávia

Silveira, Mariana Affonso Vasconcelos, Mariana Rodrigues Pimenta, Paulo Emilio Clementino Almeida, Renata Moura Vergara, Samana Barbosa Vieira. Sem essa contribuição o trabalho teria sido muito difícil.

Aos pacientes, motivo primeiro de minha vida profissional, que, com seu sofrimento ao procurarem auxílio médico, permitiram que suas mazelas pudessem ser motivo de análise que se pretende reverter em benefício de outros.

A minha família, meus pais, já falecidos, e aos meus irmãos vivos e falecidos. A eles devo grande parte da minha formação pessoal e profissional.

A minha esposa, Angela, que tornou minha vida mais alegre e feliz e que se desdobrou durante esse período para cobrir minhas ausências com os filhos.

Aos meus filhos, Rachel, Beatriz e Bernardo, que anos atrás suportaram o período do mestrado e agora o de doutorado.

Aos meus filhos mais novos, Pedro e Clara, motivo de renovação de minha vida.

Aos meus netos Gizela e Artur.

Enfim, a todos que não foram aqui citados, mas que contribuíram para o meu projeto de vida, dedico este estudo.



**....tudo é novo sem deixar de ser velho.**

***Goethe***

## LISTA DE ABREVIATURAS

CAP	Contração do assoalho pélvico
CNI	Contração não inibitória
CRD	Cistografia radioisotópica direta
DMSA	<sup>99m</sup> Tc - Ácido dimercaptossuccínico (cintilografia renal estática)
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio-padrão
ECA	Enzima conversora de angiotensina
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de Minas Gerais
GRIM	Grupo do rim
HA	Hipertensão arterial
HC	Hospital das Clínicas
IRC	Insuficiência renal crônica
IRSC	<i>International reflux study in children</i>
ITU	Infecção do trato urinário
OD	<i>Odds ratio</i>
RPM	Resíduo pós-miccional
RVU	Refluxo vesicoureteral
SPSS	<i>Statistical package for the social sciences</i>
UCM	Uretocistografia miccional
UE	Urografia excretora
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNP	Unidade de Nefrologia Pediátrica
US	Ultra-sonografia

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
Referências.....	16
2 REVISÃO .....	18
2.1 Aspectos atuais do refluxo vesicoureteral primário. Artigo publicado na Revista Médica de Minas Gerais (v. 14, p. 32-36, 2004).....	18
Referências.....	33
3 OBJETIVOS.....	41
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	42
4.1 Delineamento, população, local e período do estudo.....	42
4.2 Critério de inclusão.....	42
4.3 Critérios de exclusão.....	42
4.4 Investigação na admissão.....	43
4.4.1 Exame físico.....	43
4.4.2 Investigação por método de imagem.....	44
4.4.2.1 Ultra-sonografias seqüenciais.....	45
4.4.2.2 Uretrocistografia miccional.....	46
4.4.2.3 Cintilografia renal.....	47
4.4.3 Exames laboratoriais.....	47
4.4.3.1 Urina rotina e urocultura.....	47
4.4.3.2 Dosagem de uréia e creatinina séricas.....	48
4.4.4 Conduta clínica.....	48
4.5 Análise estatística.....	49
4.6 Metodologia da revisão da literatura.....	52
4.7 Metodologia das referências.....	53
5 CASUÍSTICA.....	54
5.1 Estudo retrospectivo da coorte de 739 crianças com refluxo vesicoureteral	

primário. Artigo publicado no Jornal Brasileiro de Nefrologia (v.27,p.110-115,2005).....	54
Referências.....	69
<b>6 RESULTADOS</b>	
6.1 <i>Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux.</i> Artigo submetido ao <i>Journal of Pediatrics</i> (novembro de 2005).....	73
Referências.....	88
6.2 <i>Predictive factors of resolution of primary vesicoureteral reflux: a multivariate analysis.</i> Artigo aceito para publicação no <i>British Journal of Urology</i> (novembro de 2005).....	96
Referências.....	109
6.3 <i>Gender and vesicoureteral reflux: a multivariate analysis.</i> Artigo aceito para publicação no <i>Pediatric Nephrology</i> (outubro de 2005).....	116
Referências.....	131
6.4 <i>Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux.</i> Artigo publicado no <i>pediatric Nephrology</i> (v.21,p.86-91,2006).....	137
Referências.....	150
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	
7.1 Sugestões para investigação futura.....	165
7.2 Diagnóstico do refluxo vesicoureteral.....	165
7.3 Classificação.....	168
7.4 Seguimento.....	169
7.5 Tratamento cirúrgico.....	173
Referências.....	173
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>178</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O refluxo vesicoureteral (RVU) tem sido reconhecido como um importante e freqüente problema de saúde da criança e também de saúde pública.<sup>1</sup> Estima-se que ocorra em cerca de 1% da população pediátrica e em 30 a 40% das crianças com infecção urinária.<sup>2</sup> Aproximadamente 50.000 crianças por ano são diagnosticadas com RVU nos Estados Unidos.<sup>1</sup> A identificação precoce da doença e os avanços no conhecimento têm permitido significativa redução na morbidade a longo prazo em crianças e adultos.<sup>3</sup> Nos últimos 30 anos, tem-se conquistado significativa melhora na compreensão das questões envolvendo o RVU, através de estudos clínicos, experimentais e ensaios clínicos randomizados.<sup>4</sup> Contudo, há ainda controvérsias em diversas questões relativas à abordagem clínica, à profilaxia da infecção urinária, à abordagem cirúrgica, aos exames de imagem, entre outras.<sup>5,6,7</sup>

Alguns autores chegam a questionar se a identificação do refluxo vesicoureteral em qualquer situação clínica traria algum benefício a longo prazo para as crianças.<sup>8,9</sup> Além disso, com o avanço do conhecimento clínico e de novas propedêuticas, surgem novas considerações, como a associação do RVU com a chamada síndrome de disfunção de eliminação.<sup>10</sup> Assim, acredita-se que, apesar dos evidentes avanços no conhecimento do RVU, são necessários ainda estudos com metodologia mais adequada, com maiores amostras e com tempo de seguimento apropriado. Nesse contexto, tem-se a expectativa de que o presente estudo possa contribuir para um pequeno avanço na compreensão de alguns desses aspectos envolvendo principalmente a abordagem clínica do RVU.

Este trabalho começou a ser delineado com o intuito de se verificar o curso clínico de crianças e adolescentes com refluxo vesicoureteral primário (RVU) admitidos na Unidade de Nefrologia Pediátrica (UNP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). O projeto inicial foi elaborado em 2001, sendo então desenvolvido um banco de dados no programa Epi-Info e iniciada a coleta de dados por três bolsistas de iniciação científica, sob a supervisão dos coordenadores. Nessa fase preliminar, foram publicados dois estudos originais com a análise parcial dos dados até então coletados e analisados (APÊNDICES A,B).<sup>11,12</sup>

Após a fase inicial, foram verificados os problemas e as falhas do banco de dados original e decidiu-se desenvolver um novo em um programa estatístico com mais poder de análise e capacidade de armazenamento de dados (*Statistical Package for the Social Sciences* - SPSS). Essa decisão foi necessária e indispensável, pois o banco de dados final incluiu 735 pacientes admitidos e seguidos em nossa Unidade de 1970 até 2004 e incorporou 218 variáveis com um total de aproximadamente 160.000 dados para serem analisados. O banco de dados foi estruturado de maneira a registrar dados em três diferentes tempos: na admissão, na metade e no final do seguimento. Além disso, foram coletados dados clínicos e demográficos (idade da primeira infecção urinária, idade do diagnóstico do RVU, cor, peso, estatura, pressão arterial), dados laboratoriais (função renal sérica, exames de urinálise e cultura de urina) e dados de imagem (ultra-sonografia seriada, cintilografia renal estática por cintilografia renal estática (combinação  $^{99m}\text{Tc}$  ácido dimercaptossuccínico - DMSA), uretrocistografia miccional, cistografia radioisotópica direta, urografia excretora).

Nessa segunda fase, participaram outros cinco bolsistas de iniciação científica, supervisionados pelos coordenadores do estudo. Dessa maneira, foram registrados, coletados e armazenados milhares de dados que foram revisados de maneira sistemática para diminuir-se, ao mínimo, possíveis falhas na coleta e registro dos dados. Cada prontuário foi revisto por no mínimo dois pesquisadores e os casos de dúvida foram discutidos pela equipe. Como pode ser observado, seria impossível condensar esse volume de informações em um único trabalho.

Assim, foi decidido apresentar o presente estudo em um novo formato que se enquadra nas novas determinações do Colegiado do Programa de Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente. Essas recomendações permitem que as dissertações de mestrado e teses de doutorado sejam apresentadas em formato de artigo(s) científico(s), visando a aumentar a divulgação e o alcance dos estudos científicos realizados no âmbito da Faculdade de Medicina da UFMG.

É de extrema importância ressaltar que a realização desta pesquisa somente foi possível graças a uma somatória de fatores que devem ser reconhecidos. Em 1968, foi constituído o então denominado Grupo do Rim (GRIM) pelo Prof. José Silvério Santos Diniz. Deve ser enfatizado que desde a fundação do Grupo, o prof. José Silvério preocupou-se em estimular e garantir as condições para que se desenvolvessem protocolos clínicos para o atendimento das crianças e adolescentes com problemas renais. Em consequência dessa iniciativa, foi possível recuperar e analisar dados clínicos e laboratoriais de todos os pacientes com RVU admitidos em nossa Unidade.

Os cuidados clínicos e a assistência que esses pacientes receberam durante todo esse período foram evidentemente imprescindíveis para este

trabalho. Neste ponto destacam-se as participações dos professores Luis Sérgio Bahia Cardoso, Eleonora Moreira Lima, Maria Lúcia Soares Ferreira Moreira, João Luiz Monteiro, Eduardo Araújo Oliveira, Ana Cristina Simões e Silva e Maria Goretti Moreira Guimarães Penido. Esses professores, através de experiência clínica, persistência e espírito humano, têm atuado de forma decisiva para a melhoria das condições de vida dessas crianças e de suas famílias. Também foi fundamental a participação da professora Viviane Santuari Parisotto Marino, atualmente especialista em Medicina Nuclear e cuja dissertação de mestrado foi a primeira de nossa Unidade a estudar as questões envolvendo o RVU. Acredita-se que sem esse estudo inicial, o desenvolvimento da presente investigação teria sido muito dificultado, se não impossível.

Este trabalho também seria impossível sem a participação do Professor Eli Armando Siqueira Rabelo, professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina (UFMG) e ativo membro da Unidade de Nefrologia do HC-UFMG. Para consternação dos amigos e colegas da Unidade, o professor Eli faleceu no decorrer do mesmo. É impossível dimensionar essa perda para a Nefrourologia Pediátrica brasileira. Autor de diversas publicações nacionais e internacionais, professor querido pelos alunos e residentes e médico adorado pelas crianças e seus pais, sua ausência será sentida por todos que conviveram com ele. Para seus amigos do GRIM, que conviveram anos com sua alegria de viver, a perda é irreparável e a continuidade do seu trabalho é a única e pequena homenagem que se pode prestar à sua figura humana.

Um destaque especial deve ser feito ao professor Eduardo Araújo Oliveira, orientador desta tese, que com seu entusiasmo, grande conhecimento de



bioestatística e acentuada capacidade de trabalho propiciou a realização e conclusão deste estudo.

Diante dessas considerações, esta tese de doutorado segue o modelo aprovado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, que permite sua confecção no formato de artigos científicos a serem submetidos a revistas médicas. Sendo assim, sua estruturação foi elaborada da seguinte maneira:

1. Breve revisão sobre o tema
  - a. Aspectos atuais do refluxo vesicoureteral primário. Artigo publicado na Revista Médica de Minas Gerais (v. 14, p. 32-36, 2004)
2. Seção de objetivos
3. Seção de metodologia
4. Seção de resultados e de discussão;
  - a. Estudo retrospectivo da coorte de 739 crianças com refluxo vesicoureteral primário. Artigo publicado no Jornal Brasileiro de Nefrologia (v. 27, p. 110-115, 2005);
  - b. *Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux*. Artigo submetido ao *Journal of Pediatrics* (novembro de 2005);
  - c. *Predictive factors of resolution of primary vesicoureteral reflux: a multivariate analysis*. Artigo aceito para publicação no *British Journal of Urology* (novembro de 2005);
  - d. *Gender and vesicoureteral reflux: a multivariate analysis*. Artigo aceito para publicação no *Pediatric Nephrology* (outubro de 2005);

e. *Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux.*

Artigo publicado no *Pediatric Nephrology* (v.21,p.86-91,2006).

5. Seção de Comentários Finais
6. Anexos

## Referências

1. Greenfield SP. Vesicoureteral reflux--current treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:1959-66.
2. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000; 30:587-93.
3. O'Donnell B. Reflections on reflux. *J Urol* 2004; 172:1635-6.
4. Smellie JM, Jodal U, Lax H *et al.* Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr* 2001; 139:656-63.
5. Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2004; 364:1720-2.
6. Thompson M, Simon SD, Sharma V *et al.* Timing of follow-up voiding cystourethrogram in children with primary vesicoureteral reflux: development and application of a clinical algorithm. *Pediatrics* 2005; 115:426-34.
7. Elder JS. Imaging for vesicoureteral reflux--is there a better way? *J Urol* 2005; 174:7-8.
8. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM *et al.* Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003; 88:688-94.
9. Wheeler DM, Vimalachandra D, Hodson EM *et al.* Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001532.
10. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* 1998; 160:1019-22.

11. Silva JM, Diniz JS, Oliveira EA, *et al.* Features of primary vesicoureteral reflux and renal damage in children at a single institution in Brazil from 1969 to 1999. *Int Urol Nephrol* 2003; 35:161-8.
12. Silva JM, Diniz JS, Oliveira EA, *et al.* [Baseline clinical features of 483 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux: a retrospective study]. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50:153-7.

## 2 REVISÃO

2.1 Aspectos atuais do refluxo vesicoureteral primário. Artigo publicado na Revista Médica de Minas Gerais (v. 14, p. 32-36, 2004)

José Maria Penido Silva<sup>1</sup>, José S. S. Diniz<sup>2</sup>, Eduardo A. Oliveira<sup>3</sup>, Carolina Chaves Matos<sup>4</sup>, Mariana Rodrigues Pimenta<sup>4</sup>, Samana Barbosa Vieira<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Professor-Assistente - Mestre - Unidade de Nefrologia Pediátrica – HC-UFMG

<sup>2</sup>Professor-Emérito - Livre-docente - Unidade de Nefrologia Pediátrica – HC-UFMG

<sup>3</sup>Professor-Adjunto - Doutor - Unidade de Nefrologia Pediátrica – HC-UFMG

<sup>4</sup>Bolsistas de iniciação científica – PROBIC - CNPq - UFMG

Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG, Brasil

### Agradecimentos

Esta revisão contou com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e da Pró-Reitoria de Pós-Graduação.

Correspondência ✉  
Eduardo A. Oliveira  
Rua Patagônia 515 / 701  
Belo Horizonte - Minas Gerais - 30.320.080  
E - mail: eduolive@medicina.ufmg.br  
Fax: (031) - 31 - 3224-3088

## **Resumo**

Os avanços no conhecimento do curso clínico do refluxo vesicoureteral e de suas conseqüências têm permitido um aperfeiçoamento na abordagem dessa doença freqüente na faixa etária pediátrica. Nos últimos anos, vários fatores contribuíram para a maior compreensão da gênese do refluxo e do dano renal associado. Entre eles, destacam-se o diagnóstico neonatal do refluxo na investigação da hidronefrose fetal, a detecção mais precisa do dano renal através da cintilografia renal e os avanços no conhecimento da genética do refluxo vesicoureteral primário. Esta revisão enfatiza esses avanços e os mais recentes estudos prospectivos controlados, abordando a questão do tratamento do refluxo.

Palavras-chave: refluxo vesicoureteral. Infecção urinária. Hidronefrose fetal.

## **Introdução**

O refluxo vesicoureteral primário (RVU) é uma anormalidade congênita causada pela implantação anômala da junção ureterovesical, o que permite uma ascensão da urina da bexiga até ureteres e rins. Estima-se que ocorra em cerca de 1% da população pediátrica e em 30 a 40% das crianças com infecção urinária.<sup>1</sup>

A teoria mais aceita para explicar o refluxo vesicoureteral é um desvio no local de origem do broto ureteral. Quando o broto ureteral se origina muito próximo da futura bexiga, o comprimento do ureter intramural será potencialmente

mais curto, havendo, assim, mais probabilidade de refluxo. O local de origem do broto ureteral parece ser geneticamente determinado.<sup>2,3</sup> Quanto mais alterado ele for, mais grave será o grau do refluxo e, conseqüentemente, maior o risco de alteração do parênquima renal.

O diagnóstico do RVU é normalmente obtido na investigação de um quadro de infecção urinária. Outros possíveis indícios para investigação são a hidronefrose fetal, a disfunção miccional e a história familiar. O exame padronizado para o diagnóstico do refluxo é a uretrocistografia miccional (UCM), que permite detalhamento anatômico, propiciando informações clínicas relevantes. Segundo o Comitê Internacional de Estudo do Refluxo, o refluxo vesicoureteral é classificado em cinco graus em ordem crescente de gravidade. Na prática clínica, é usual considerá-los como leve (graus I e II), moderado (grau III) e grosseiro (graus IV e V).<sup>4</sup>

Nos últimos anos, mais conhecimento do curso clínico do RVU tem permitido uma abordagem mais racional e eficaz desse problema. Uma diversidade de fatores tem contribuído para esses avanços, incluindo aprimoramentos tecnológicos na obtenção de imagens do trato urinário, diagnóstico neonatal do refluxo através da investigação da hidronefrose fetal e estudos prospectivos controlados que avaliam a melhor conduta para essas crianças. Além disso, os avanços no campo da biologia molecular têm permitido um conhecimento mais preciso da etiopatogênese do refluxo. Esta revisão enfatiza os avanços obtidos no conhecimento e na abordagem do RVU.

## Genética

Ao investigarem-se irmãos assintomáticos de crianças com refluxo, encontra-se uma incidência de 25 a 50% de RVU.<sup>5,6</sup> A incidência entre irmãos é influenciada pela idade: 46% em menores de dois anos, 33% entre dois e três anos e 7% em maiores de três anos,<sup>7</sup> devido ao desaparecimento espontâneo com o crescimento. Há chance de haver refluxo em 50% dos filhos de doentes. A chance para as crianças negras é 10 vezes menor quando comparadas às brancas. Esses dados têm progressivamente confirmado as bases genéticas do RVU.

Os métodos diagnósticos para o RVU são dispendiosos e invasivos, enfatizando a importância da identificação do(s) gene(s) responsável(eis) pela doença. O rastreamento genético futuramente possibilitará identificar os uropatas pela simples coleta de sangue periférico, analisando-se o ácido desoxirribonucléico (DNA) de leucócitos.<sup>8</sup> Acredita-se que o RVU seja uma das mais freqüentes doenças de transmissão mendeliana. Os estudos em famílias de doentes continuam tendo grande importância, porém suas limitações são evidentes: requerem famílias numerosas, com vários casos de refluxo; indivíduos assintomáticos podem ser sofrer a mutação; ocorre resolução espontânea em muitas crianças com RVU. Assim, diversos elementos da família não são submetidos à propedêutica e o seu fenótipo jamais é esclarecido, prejudicando a avaliação genética.

Acredita-se que diferentes uropatias partilhem semelhante patogênese, relacionadas ao desenvolvimento anormal do broto ureteral.<sup>9</sup> Efeitos indutivos recíprocos entre o broto e o blastema metanéfico parecem levar à formação dos

ductos coletores e ureter pelo primeiro e dos néfrons pelo último. Desta maneira, um defeito primário em qualquer um desses precursores afetará o desenvolvimento do outro.<sup>10</sup> Experimentos em animais indicam claramente a influência das mutações, teratogênese química e farmacológica, obstrução da via urinária e desnutrição materna como fatores que perturbam a embriogênese do trato urinário. O número de genes aparentemente envolvidos nesse processo está rapidamente aumentando, porém a relação entre eles está sendo esclarecida mais lentamente.

Diversos estudos já demonstraram que o refluxo é uma doença autossômica dominante, com penetrância incompleta e expressão variável.<sup>11</sup> Tem sido observado que portadores obrigatórios nem sempre são afetados, confirmando-se a penetrância reduzida.<sup>12</sup> Porém, trabalhos paralelos sugerem que a herança dominante ocorra somente em algumas famílias e que em outras se dê o padrão poligênico.

Recentemente, Feather *et al.* realizaram um estudo com sete grandes famílias em que vários indivíduos eram afetados pelo RVU.<sup>8</sup> O *locus* mais sugestivo de RVU encontrado estendeu-se por 20 cM no cromossomo 1p13, entre GATA176C01 e D1S1653, onde foi encontrada heterogeneidade genética. Todavia, mutações específicas ainda não foram definidas. Anteriormente a esse estudo, outras regiões foram candidatas por muitos anos ao vínculo com o RVU e sua nefropatia: cromossomo 6p (*locus* do HLA), cromossomo 10q (onde se localizam os genes PAX2, RET e FGFR2) e o cromossomo X (*locus* do AT2). Entretanto, não se encontrou qualquer evidência de que esses cromossomos estivessem envolvidos no refluxo isolado e primário, forma mais encontrada dessa uropatia.<sup>13</sup>



O cromossomo X e o gene PAX2 relacionam-se a malformações raras do trato urinário e de outros sistemas simultaneamente, como a síndrome de Kallmann (anosmia, infertilidade, agenesia renal geralmente unilateral) e a síndrome renal-coloboma (RVU, hipoplasia renal, coloboma), respectivamente. Contudo, o RVU isolado é mais freqüente quando comparado aos casos associados a quadros sindrômicos.<sup>14,15,16</sup>

Deve-se ressaltar que em pacientes com uropatias bilaterais freqüentemente ocorrem diferentes tipos de alterações em cada lado. Por exemplo, entre pacientes com rim displásico multicístico, 15 a 28% apresentam RVU contralateral.<sup>17</sup> Além disso, diferentes tipos de uropatias são encontrados em uma mesma família, por exemplo: obstrução da junção ureteropélvica, rim displásico multicístico, RVU e agenesia renal.<sup>18</sup> Esses dados são sugestivos de que o mesmo defeito genético poderia originar várias uropatias (fenocópias). Há também a possibilidade de diferentes mutações em um mesmo gene causarem essa diversificação ou mesmo diferentes genes para as variadas patologias.

A identificação exata dos genes causadores do refluxo é esperada nos próximos anos, trazendo à tona novos conhecimentos sobre a patogênese das uropatias, esclarecimento sobre a embriologia do trato urinário, investigação precoce e rotineira de irmãos assintomáticos, aconselhamento genético e, possivelmente, a adoção do tipo de mutação genética como fator prognóstico.<sup>19</sup>

### **Refluxo neonatal**

A ultra-sonografia realizada no pré-natal tem resultado em um aumento no número de diagnósticos de uropatias em crianças assintomáticas, permitindo a

instituição do tratamento adequado antes das conseqüências devastadoras que as infecções do trato urinário podem causar.<sup>20</sup>

A anormalidade do trato urinário mais comumente encontrada no ultra-som obstétrico é a hidronefrose, que ocorre em mais de 50% dos casos. Em aproximadamente 10% a dilatação do trato urinário é secundária ao RVU.<sup>21</sup> Neonatos com diagnóstico intra-útero de hidronefrose devem ser submetidos à avaliação pós-natal, incluindo ultra-sonografia do trato urinário, uretrocistografia miccional (UCM) e avaliação funcional do trato urinário superior.<sup>22</sup> É importante notar que um ultra-som pós-natal normal não exclui a presença do refluxo e, por isso, uma UCM deve ser realizada em toda criança com hidronefrose fetal, mesmo que a ultra-sonografia pós-natal tenha sido normal.<sup>23,24</sup>

O diagnóstico pré-natal do RVU tem contribuído para uma melhor compreensão da história natural dessa uropatia e de suas conseqüências, antes que fatores intervenientes, tais como infecção urinária, alterem o curso clínico do refluxo. Em muitos aspectos, o RVU diagnosticado na investigação da hidronefrose fetal difere daquele diagnosticado na investigação de infecção urinária. Em nossa série de 28 casos de RVU fetal, houve predomínio do sexo masculino (86%), unidades renais com refluxo moderado a grave (87%) e alto índice de dano renal demonstrado na cintilografia estática (51%). Os pacientes foram submetidos à cintilografia estática antes de qualquer episódio de infecção urinária.<sup>25</sup> Outros autores têm relatado características semelhantes do refluxo fetal; em uma compilação da literatura de 12 séries de casos publicadas desde 1989, pode-se observar a consistência dos nossos achados (TAB. 2.1).<sup>25,37</sup>

Um total de 448 neonatos (531 unidades renais) com RVU fetal foi compilado e analisado nesta revisão. Houve claro predomínio do sexo masculino

(81%). Essa distribuição diverge daquela do refluxo diagnosticado após infecção urinária, quando predominou o sexo feminino. Várias hipóteses têm sido levantadas para explicar tal fato: o RVU seria subestimado no sexo masculino, pois os meninos seriam freqüentemente assintomáticos. Outros autores argumentam em favor de uma obstrução uretral transitória intra-útero nos meninos. Anderson e Rickwood sugeriram que uma alta pressão miccional intra-útero nos fetos masculinos poderia distorcer a junção ureterovesical, causando refluxo e dano renal.<sup>28</sup> Essa hipótese tem sido corroborada pelos achados da urodinâmica realizada nesses meninos<sup>38</sup>.

O RVU foi associado à dilatação da pelve renal (grau III a V) em 84% de casos em nossa série, uma distribuição próxima daquela dos estudos compilados na literatura. Na TAB. 2.1 pode ser observada a distribuição de freqüência dos graus de refluxo. Do total de 531 unidades incluídas na análise, 408 (77%) apresentaram refluxo de moderado/grave.

Outra contribuição relevante do RVU fetal é a oportunidade de se estudar o dano renal antes da ocorrência de infecção urinária. Esta pesquisa diagnosticou dano renal em aproximadamente metade das unidades avaliadas (22/43), com lesão moderada em 60% de casos e intensa em 40% (rim contraído). Nas séries compiladas, outras sete informaram o percentual de unidades renais com dano, variando de 23% (106) até 62% (103). Observou-se, ainda, associação significativa entre grau grave de refluxo e dano renal; essa correlação também foi registrada por outros autores.<sup>28,31</sup> Um aspecto importante nessas crianças com refluxo fetal é a presença de cicatrizes renais e dano renal significativo já na primeira avaliação, antes da ocorrência de qualquer episódio de infecção urinária. Aproximadamente 50% das unidades renais com refluxo fetal

apresentam dano renal significativo.<sup>25,,37</sup> Esse dano difere daquela nefropatia localizada encontrada nas crianças com infecção urinária. Muitas vezes, há acometimento global da unidade renal, resultado em um rim contraído. As FIG. 2.1a e 2.1b ilustram as lesões encontradas na cintilografia estática realizadas em neonatos com refluxo e sem infecção urinária.

A ênfase no estudo da gênese da nefropatia do refluxo sempre esteve centrada nos mecanismos adquiridos e tem sido dada pouca atenção à contribuição para o dano renal de fatores embriogênicos. A histopatologia dessas lesões difere significativamente: enquanto nos pacientes com refluxo intra-uterino encontra-se displasia ou hipoplasia renal, o que sugere uma alteração na embriogênese renal, naqueles com refluxo e infecção de repetição detecta-se uma inflamação intersticial localizada.<sup>39,40</sup>

No estado atual de conhecimento, não se sabe se o refluxo e o dano renal associado são expressões meramente separadas da mesma anormalidade do desenvolvimento ou se há uma relação de causa/efeito entre elas. O RVU fetal abre novas perspectivas de pesquisas clínicas e experimentais na tentativa de se elucidar a gênese do comprometimento da função renal e outras conseqüências dessa uropatia. Recentemente, têm sido reconhecidas duas populações distintas de crianças com RVU primário: um grupo de refluxo diagnosticado após episódio de infecção urinária, ocorrendo principalmente em meninas, caracterizado por graus leves a moderados; e as cicatrizes renais que, quando presentes, são localizadas. No outro grupo, o refluxo é diagnosticado precocemente, pela investigação de hidronefrose fetal. Há predomínio do sexo masculino e aproximadamente dois terços são casos de refluxo bilateral de grau elevado (III a V).<sup>41,42</sup>

## Dano renal

Há mais de 40 anos foi realizado um estudo experimental que demonstrou a associação entre o refluxo vesicoureteral (RVU), bacteriúria e dano renal.<sup>43</sup> O termo nefropatia do refluxo enfatizando essa associação foi introduzido pela primeira vez por Bailey, em 1973.<sup>44</sup> Essa nova nomenclatura substituiu a antiga terminologia, pielonefrite crônica atrófica, a qual erroneamente implicava infecção contínua nos rins afetados.

A nefropatia do refluxo envolve os vários tipos de lesão renal que resultam do refluxo. É responsável por aproximadamente 10% das causas primárias de insuficiência renal crônica, sendo uma das principais na faixa etária pediátrica.<sup>45,46</sup> Além disso, é causa importante de hipertensão arterial nesse grupo etário e pode levar a sérias complicações para a paciente durante a gravidez. Apesar do RVU resolver-se espontaneamente na maioria dos casos, o dano renal é irreversível e as conseqüências podem ser evitadas se houver prevenção da lesão. Após os sete anos de idade, a probabilidade de ocorrer dano renal é muito pequena; porém, uma criança com cinco anos de idade apresentando RVU pode ainda desenvolver cicatrizes renais caso esteja exposta à infecção do trato urinário (ITU) não tratada adequadamente.<sup>47,48</sup>

O diagnóstico das cicatrizes renais pode ser obtido através da urografia excretora (UE), cintilografia renal estática (DMSA) e ultra-sonografia. Atualmente, a cintilografia com DMSA é o método mais utilizado, pois apresenta várias vantagens em relação à UE, tais como a determinação quantitativa da função renal, redução da quantidade de radiação para as gônadas, ausência de reações induzidas pelo contraste, melhor visualização dos rins quando há sobreposição

óssea e mais sensibilidade e especificidade. A FIG. 2.1b ilustra o dano renal associado ao refluxo identificado após episódios de infecção urinária.

As lesões renais são detectadas em aproximadamente 10% dos pacientes após uma ITU febril, sendo que a associação entre a infecção e o refluxo pode atingir até 30% dos casos. Porém, há relatos de casos de pacientes com pielonefrite aguda, sem sinais de refluxo, que evoluíram com dano renal.<sup>48,49</sup> Esses achados demonstram o papel da virulência bacteriana e dos possíveis mecanismos de defesa do hospedeiro no desenvolvimento das cicatrizes renais.<sup>50</sup>

Em 1994, Smellie *et al.*<sup>51</sup> demonstraram que as infecções urinárias não corretamente abordadas comprometeriam o parênquima renal. Nesse estudo, os principais fatores associados à presença de dano renal foram o atraso no diagnóstico da infecção ou da investigação radiológica do trato urinário, a falta de tratamento imediato da infecção e a não utilização de uma profilaxia antibacteriana. Alguns trabalhos relataram que a incidência de dano renal está relacionada ao grau do refluxo. Assim, o RVU grave (graus III, IV e V) está mais associado ao desenvolvimento de cicatrizes renais que o RVU leve (I e II).<sup>52</sup> Novas cicatrizes podem se desenvolver com o tempo, principalmente quando há ITU recorrente que acomete o trato urinário superior.<sup>48,53</sup>

Os principais fatores encontrados para a evolução do dano renal são o atraso no diagnóstico da infecção e o tratamento inadequado. Desta forma, deve ser salientada a importância de um diagnóstico precoce e de um seguimento cuidadoso de todas as crianças após um episódio de ITU em ambos os grupos com nefropatia do refluxo. As infecções recorrentes devem ser tratadas imediatamente e podem ser evitadas utilizando-se quimioprofilaxia, a qual protege os rins do desenvolvimento de novas cicatrizes.<sup>48,53</sup>

Recentemente, tem sido demonstrado o papel da enzima conversora de angiotensina (ECA) no desenvolvimento das cicatrizes renais.<sup>54,,55</sup> O polimorfismo deletério desse gene está associado ao aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esse fator predispõe à progressão do dano renal via efeito hemodinâmico e esclerosante. Um estudo realizado por Lama *et al.* (1997) demonstrou que o uso de inibidores da ECA pode reduzir a progressão da nefropatia do refluxo.<sup>56</sup> Atualmente, tem sido estudada a importância de novos marcadores de dano renal. Muitos relatos têm demonstrado evidências de que a detecção de níveis urinários e séricos de interleucinas, principalmente a IL-6, e de receptor do fator de necrose tumoral (TNF-R) e níveis séricos de TNF- $\alpha$  está associada à perpetuação e progressão do dano renal nos pacientes com refluxo.<sup>57</sup>

As principais complicações da nefropatia do refluxo são a hipertensão arterial (HA) e a insuficiência renal crônica (IRC), sendo ambos mais frequentes no sexo masculino. A HA ocorre em aproximadamente 10% das crianças com dano renal. Não apresenta curso maligno na maioria dos casos e responde bem ao tratamento anti-hipertensivo. Nos adultos com nefropatia do refluxo, a incidência de HA pode chegar a 38-50%, sendo ainda maior nas pacientes grávidas. Alguns estudos demonstraram a associação entre a gravidade do dano renal e do grau do RVU com o desenvolvimento da HA. Porém, o que está mais esclarecido atualmente é que a HA acelera a progressão do dano renal nos pacientes com nefropatia do refluxo. Os fatores de risco para HA não são evidentes, uma vez que essa complicação usualmente é mais prevalente nos adultos, faixa etária em que se sobrepõem outros fatores.<sup>58</sup>

A IRC ocorre em 5 a 12% dos pacientes com nefropatia do refluxo. A etiologia da IRC nesses casos ainda não está bem esclarecida. A progressão está

relacionada principalmente com a proteinúria e a HA. Há relatos de que alterações mesangiais ocorrem precocemente na nefropatia do refluxo e que levam ao desenvolvimento da esclerose focal.<sup>59,60</sup> A maioria dos pacientes evolui então com glomeruloesclerose, sendo encontradas também alterações no rim não afetado, o que gera a hipótese da presença de fatores auto-imunes, alterações vasculares e do fenômeno de hiperfiltração, além da ação da ECA.<sup>58,61,62</sup> Os pacientes que evoluem sem proteinúria apresentam provavelmente um quadro de displasia renal.<sup>61</sup>

## **Tratamento**

Durante as décadas de 1960 e 1970, o tratamento de escolha para o RVU primário foi a cirurgia de reimplante ureteral. No entanto, a partir de 1970, com a realização de estudos clínicos de metodologia mais adequada, o tratamento conservador passou a ser preponderante na maioria dos centros de nefrologia pediátrica.<sup>63</sup>

O objetivo do tratamento do refluxo é a preservação da função renal, evitando-se o dano renal e suas conseqüências. Tradicionalmente, esse tratamento pode ser clínico ou cirúrgico. A cirurgia anti-refluxo pretende erradicar o refluxo e, assim, prevenir a transmissão da alta pressão intravesical ou de urina infectada até os rins. Os riscos incluem complicações cirúrgicas, falha na resolução do refluxo ou obstrução do trato urinário. O tratamento conservador baseia-se na profilaxia, mantendo a urina estéril e prevenindo infecções até a resolução espontânea do refluxo. As infecções urinárias devem ser rapidamente tratadas durante esse período.



Há consenso na literatura atual que graus leves e moderados de refluxo devem ser abordados conservadoramente, não havendo indicação cirúrgica.<sup>64</sup> Para esses casos, há uma probabilidade de 50% de resolução espontânea do refluxo com dois anos de tratamento.<sup>65,66,67</sup> Mesmo para graus graves de refluxo (IV a V), há uma tendência de tratamento inicial com quimioprofilaxia, sendo a correção cirúrgica reservada para os casos de insucesso. Contudo, essa abordagem não é consensual, variando de acordo com a experiência de diversos centros. Até o momento, estão disponíveis três ensaios clínicos com amostragem aleatória, procurando-se discernir a melhor opção terapêutica para o refluxo grave.<sup>68,69,70</sup> Esses estudos não puderam demonstrar qualquer diferença significativa que indicasse a superioridade da abordagem cirúrgica para as crianças com refluxo grave. O estudo multicêntrico de 1993, no qual foram admitidas 532 crianças da Europa e Estados Unidos com refluxo grau III e grau IV, demonstrou que as crianças em tratamento conservador apresentaram maior número de pielonefrites, mas esse fato não resultou em maior dano renal para esses pacientes.<sup>67</sup> No recente ensaio clínico de Smellie *et al.*<sup>70</sup> foram alocados aleatoriamente 52 crianças com refluxo grave e lesão renal bilateral. Os resultados desse elegante estudo não evidenciaram qualquer benefício do tratamento cirúrgico para as crianças com refluxo grave.

Em suma, todas as evidências obtidas em estudos metodologicamente adequados demonstram que a abordagem conservadora do refluxo vesicoureteral é segura. As infecções urinárias são raras após 12 meses do início da profilaxia e o aparecimento de novas cicatrizes dificilmente ocorre após os cinco anos de idade.<sup>71</sup>

Desse modo, na Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG tem-se adotado a quimioprofilaxia contínua, usualmente com nitrofurantoína (1-2mg/kg/dia) ou sulfa-trimetoprim (1-2mg/kg/dia de trimetoprim) até a resolução do refluxo. Contudo, a época de interrupção da profilaxia não é consensual, sendo que alguns autores recomendam o uso da profilaxia até a criança atingir cinco anos de idade, desde que não tenha cicatrizes renais.<sup>71</sup> A abordagem conservadora não se limita à prescrição da medicação, mas também inclui atenção ao hábito urinário e intestinal do paciente, estímulo constante aos pais e às crianças, orientando sobre os objetivos do tratamento e encorajando a aderência ao tratamento. Além disso, as infecções urinárias devem ser prontamente debeladas com antibioticoterapia apropriada.

O tratamento cirúrgico tem sido cada vez mais abandonado. Ele ainda pode ser indicado nos casos de refluxos graves e persistentes, com dano renal importante, quando a família não tiver condições de fazer o acompanhamento adequado da criança, quando não aderir ao tratamento conservador ou quando for a escolha dos pais. Isso dependerá de um bom julgamento clínico e da disponibilidade de equipes clínica e cirúrgica que atuem de maneira integrada.<sup>72,73</sup>

## **Abstract**

The advances of knowledge in the clinical course of vesicoureteral reflux and its consequences have allowed an improvement in the management of this common disease in children. In the last years, several facts have contributed for a better understanding of the etiology of reflux and of the associated renal damage. Among them, it is important to emphasize the neonatal diagnosis of the reflux in

the investigation of fetal hydronephrosis, the precise detection of renal damage by renal scintigraphy and the advances of the genetic of primary vesicoureteral reflux. The aim of this study is review these aspects and the recent clinical trials.

Key words: Vesicoureteral reflux. Renal damage. Fetal hydronephrosis. Management.

## Referências

1. Belman AB. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:1171-90.
2. Mackie GG, Awang H, Stephens FD. The ureteric orifice: the embryologic key to radiologic status of duplex kidneys. *J Pediatr Surg* 1975; 10:473-81.
3. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975; 114:274-80.
4. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV *et al.* International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985; 15:105-9.
5. Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN *et al.* The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* 1992; 148:1869-71.
6. Noe HN. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992; 148:1739-42.
7. Connolly LP, Treves ST, Connolly SA, *et al.* Vesicoureteral reflux in children: incidence and severity in siblings. *J Urol* 1997; 157:2287-90.
8. Feather SA, Malcolm S, Woolf AS, *et al.* Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogeneous, with a locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 2000; 66:1420-5.
9. Tanagho EA. Embryologic basis for lower ureteral anomalies: a hypothesis. *Urology* 1976; 7:451-64.
10. Vainio S, Muller U. Inductive tissue interactions, cell signaling, and the control of kidney organogenesis. *Cell* 1997; 90:975-8.

11. Woolf AS, Beales PL, Feather SA. Human malformation syndromes: lessons in kidney differentiation. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1999; 29:329-39.
12. Devriendt K, Groenen P, Van Esch H, *et al.* Vesico-ureteral reflux: a genetic condition? *Eur J Pediatr* 1998; 157:265-71.
13. Heale WF. Hereditary vesicoureteric reflux: phenotypic variation and family screening. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:504-7.
14. Choi KL, McNoe LA, French MC *et al.* Absence of PAX2 gene mutations in patients with primary familial vesicoureteric reflux. *J Med Genet* 1998; 35:338-9.
15. Eccles MR. The role of PAX2 in normal and abnormal development of the urinary tract. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:712-20.
16. Woolf AS. A molecular and genetic view of human renal and urinary tract malformations. *Kidney Int* 2000; 58:500-12.
17. Selzman AA, Elder JS. Contralateral vesicoureteral reflux in children with a multicystic kidney. *J Urol* 1995; 153:1252-4.
18. Squiers EC, Morden RS, Bernstein J. Renal multicystic dysplasia: an occasional manifestation of the hereditary renal adysplasia syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 1987; 3:279-84.
19. Puri P, Cascio S, Lakshmandass G, Colhoun E. Urinary tract infection and renal damage in sibling vesicoureteral reflux. *J Urol* 1998; 160:1028-30; discussion 1038.
20. Elder JS. Commentary: importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148:1750-4.
21. Herndon CD, McKenna PH, Kolon TF *et al.* A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 1999; 162:1203-8.
22. Oliveira EA, Diniz JSS, Mesquita FM. Hidronefrose fetal: conduta pós-natal, avanços e controvérsias. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2001; 23:152-165.
23. Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD. Fetal vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1990; 65:403-6.
24. Herndon CD, Ferrer FA, McKenna PH. Survey results on medical and surgical followup of patients with vesicoureteral reflux from American Association of Pediatrics, Section on Urology members. *J Urol* 2001; 165:559-63.
25. Oliveira EA, Diniz JS, Silva JM *et al.* Features of primary vesicoureteric reflux detected by investigation of foetal hydronephrosis. *Int Urol Nephrol* 1998; 30:535-41.

26. Paltiel HJ, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis due to primary vesicoureteral reflux: trends in diagnosis and treatment. *Radiology* 1989; 170:787-9.
27. Steele BT, De Maria J, Toi A, *et al.* Neonatal outcome of fetuses with urinary tract abnormalities diagnosed by prenatal ultrasonography. *Cmaj* 1987; 137:117-20.
28. Anderson PA, Rickwood AM. Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol* 1991; 67:267-71.
29. Sheridan M, Jewkes F, Gough CS. Reflux nephropathy in the first year of life—the role of infection. *Pediatr Surg Int* 1991; 6:214-6.
30. Schulman CC, Hall M, Collier F *et al.* Fetal vesicoureteric reflux: diagnosis and management. *J Urol* 1991; 145:301A.
31. Crabbe DC, Thomas DF, Gordon AC *et al.* Use of 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid to study patterns of renal damage associated with prenatally detected vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148:1229-31.
32. Burge DM, Griffiths MD, Malone PS *et al.* Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative postnatal management. *J Urol* 1992; 148:1743-5.
33. Ring E, Petritsch P, Riccabona M, *et al.* Primary vesicoureteral reflux in infants with a dilated fetal urinary tract. *Eur J Pediatr* 1993; 152:523-5.
34. Scott JE. Fetal ureteric reflux: a follow-up study. *Br J Urol* 1993; 71:481-3.
35. Marra G, Barbieri G, Moioli C *et al.* Mild fetal hydronephrosis indicating vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1994; 70:F147-9; discussion 149-50.
36. Gunn TR, Mora JD, Pease P. Outcome after antenatal diagnosis of upper urinary tract dilatation by ultrasonography. *Arch Dis Child* 1988; 63:1240-3.
37. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK *et al.* The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997; 80:319-27.
38. Sillen U. Bladder dysfunction in children with vesico-ureteric reflux. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:40-7.
39. Risdon RA, Yeung CK, Ransley PG. Reflux nephropathy in children submitted to unilateral nephrectomy: a clinicopathological study. *Clin Nephrol* 1993; 40:308-14.
40. Polito C, La Manna A, Rambaldi PF *et al.* High incidence of a generally small kidney and primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000; 164:479-82.

41. Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD. Reflux nephropathy secondary to intrauterine vesicoureteric reflux. *J Pediatr Surg* 1990; 25:387-90.
42. Assael BM, Guez S, Marra G, *et al.* Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Br J Urol* 1998; 82:252-257.
43. Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflux. *Clin Radiol* 1960; 2:219-223.
44. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1:132-41.
45. Bailey RR. The pathogenesis of vesicoureteric reflux and reflux nephropathy-- what are we learning from antenatal ultrasonography? *N Z Med J* 1992; 105:423.
46. Bailey RR. Reflux nephropathy. *Lancet* 1992; 339:745.
47. Shah KJ, Robins DG, White RH. Renal scarring and vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child* 1978; 53:210-7.
48. Smellie JM, Ransley PG, Normand IC *et al.* Development of new renal scars: a collaborative study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:1957-60.
49. Bisset GS, 3rd, Strife JL, Dunbar JS. Urography and voiding cystourethrography: findings in girls with urinary tract infection. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148:479-82.
50. Roberts JA. Mechanisms of renal damage in chronic pyelonephritis (reflux nephropathy). *Curr Top Pathol* 1995; 88:265-87.
51. Smellie JM, Poulton A, Prescod NP. Retrospective study of children with renal scarring associated with reflux and urinary infection. *Bmj* 1994; 308:1193-6.
52. Farnsworth RH, Rossleigh MA, Leighton DM *et al.* The detection of reflux nephropathy in infants by 99mtechnetium dimercaptosuccinic acid studies. *J Urol* 1991; 145:542-6.
53. Smellie JM, Edwards D, Normand IC *et al.* Effect of vesicoureteric reflux on renal growth in children with urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1981; 56:593-600.
54. Ozen S, Alikasifoglu M, Saatci U, *et al.* Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE polymorphism. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:140-5.
55. Ozen S, Alikasifoglu M, Tuncbilek E, *et al.* Polymorphisms in angiotensin converting enzyme gene and reflux nephropathy: a genetic predisposition to scar formation? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2031-3.

56. Lama G, Salsano ME, Pedulla M *et al.* Angiotensin converting enzyme inhibitors and reflux nephropathy: 2-year follow-up. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:714-8.
57. Ninan GK, Jutley RS, Eremin O. Urinary cytokines as markers of reflux nephropathy. *J Urol* 1999; 162:1739-42.
58. Dillon MJ, Goonasekera CD. Reflux nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2377-83.
59. Torres VE, Velosa JA, Holley KE *et al.* The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. *Ann Intern Med* 1980; 92:776-84.
60. Torres VE, Moore SB, Kurtz SB *et al.* In search of marker for genetic susceptibility to reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1980; 14:217-22.
61. Gusmano R, Perfumo F, Raspino M *et al.* Natural history of reflux nephropathy in children. *Contrib Nephrol* 1988; 61:200-9.
62. Dillon MJ, Smellie JM. Peripheral plasma renin activity, hypertension and renal scarring in children. *Contrib Nephrol* 1984; 39:68-80.
63. Nielsen JB, Frokiaer J, Rehling M *et al.* A 14-year follow-up of conservative treatment for vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2000; 86:502-7.
64. Elder JS, Peters CA, Arant BS, Jr., *et al.* Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157:1846-51.
65. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138:941-6.
66. Arant BS, Jr. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: followup studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Urol* 1992; 148:1683-7.
67. Tamminen-Mobius T, Brunier E, Ebel KD *et al.* Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148:1662-6.
68. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux: two years' observation in 96 children. *Br Med J* 1983; 287:171-4.
69. Weiss R, Tamminen-Mobius T, Koskimies O *et al.* Characteristics at entry of children with severe primary vesicoureteral reflux recruited for a multicenter, international therapeutic trial comparing medical and surgical management. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148:1644-9.

70. Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, *et al.* Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1329-33.
71. Goldraich NP, Goldraich IH. Followup of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 1992; 148:1688-92.
72. Smellie JM. Commentary: management of children with severe vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148:1676-8.
73. Smellie JM, Tamminen-Mobius T, Olbing H *et al.* Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe reflux: radiological renal findings. The International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:223-30.



TABELA 2.1  
 Consolidação das séries de casos de refluxo vesicoureteral fetal  
 (1989-1998)

<b>Autores</b>	<b>n</b>	<b>Ureteres</b>	<b>Masculino</b>	<b>Grau (I,II) / (III a V)</b>	<b>Dano renal (%)</b>
Paltiel <i>et al.</i> <sup>26</sup>	14	-	12	-	-
Steele <i>et al.</i> <sup>27</sup>	17	31	14	6/25	-
Anderson <i>et al.</i> <sup>28</sup>	34	55	31	6/49	62
Sheridan <i>et al.</i> <sup>29</sup>	19	-	16	-	32
Schulman <i>et al.</i> <sup>30</sup>	32	-	25	-	6*
Crabbe <i>et al.</i> <sup>31</sup>	23	-	21	-	23
Burge <i>et al.</i> <sup>32</sup>	39	64	30	11/53	33**
Ring <i>et al.</i> <sup>33</sup>	25	39	19	10/29	56
Scott <sup>34</sup>	21	-	17	-	45
Marra <i>et al.</i> <sup>35</sup>	27	41	23	9/32	50
Gunn <i>et al.</i> <sup>36</sup>	14	22	13	9/13	-
Yeung <i>et al.</i> <sup>37</sup>	155	236	117	65/171	37
Oliveira <i>et al.</i> <sup>25</sup>	28	43	24	7/36	51
<b>TOTAL</b>	<b>448</b>	<b>531</b>	<b>362</b>	<b>123/408</b>	

\* relato de pacientes, não de unidades renais

\*\* relato relativo a 21 unidades

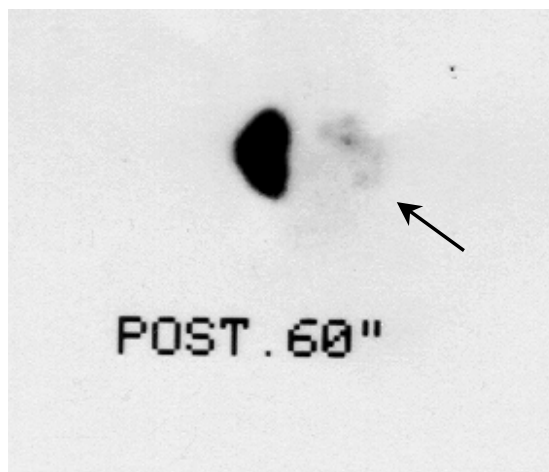


FIGURA 2.1a - Cintilografia renal (DMSA) demonstrando rim direito hipocaptante e contraído (seta) em um neonato com refluxo fetal grau V ipsilateral.



FIGURA 2.1b - Cintilografia renal (DMSA) demonstrando regiões de hipocaptação localizadas no rim direito de uma criança de três anos com vários episódios de infecção urinária.

### 3 OBJETIVOS

Avaliar no seguimento de crianças com RVU os seguintes aspectos:

- Curso clínico de crianças e adolescentes, com ênfase em: resolução do refluxo, lesão renal, infecção do trato urinário, pressão arterial e função renal.
- Resolução do refluxo vesicoureteral abordado em tratamento clínico, identificando fatores preditivos associados à resolução.
- Diferenças do refluxo vesicoureteral nos sexos masculinos e femininos.
- Curso clínico de crianças com RVU diagnosticado na investigação de hidronefrose fetal, com ênfase em: resolução do refluxo, lesão renal, infecção do trato urinário, pressão arterial, função renal e crescimento pômdero-estatural.

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

### 4.1 Delineamento, população, local e período do estudo

Estudo de coorte retrospectivo, observacional, de avaliação de prontuários clínicos de pacientes com refluxo vesicoureteral primário encaminhados à Unidade de Nefrourologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG. Os pacientes foram admitidos entre janeiro de 1970 e julho de 2004, sendo os dados coletados até dezembro de 2004.

### 4.2 Critério de inclusão

O critério de inclusão foi a confirmação do diagnóstico de RVU primário, por meio da uretrocistografia miccional.

### 4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com refluxo vesicoureteral secundário ou associado a outras malformações urológicas e renais, como: válvula de uretra posterior, ureterocele e bexiga neurogênica.

#### 4.4 Investigação na admissão

Refluxo vesicoureteral primário foi identificado em crianças e adolescentes com quadro de infecção urinária, hidronefrose fetal e, mais raramente, disfunção miccional e rastreamento familiar. Independentemente do motivo do encaminhamento, os pacientes foram submetidos, na admissão, a completo exame físico, avaliação laboratorial e propedêutica de imagens. Como mencionado anteriormente, este é um estudo retrospectivo envolvendo um longo período de tempo. Assim, houve inerente heterogeneidade na abordagem de imagens adotadas na Unidade. Essa heterogeneidade foi devida principalmente aos avanços tecnológicos dos últimos 30 anos. A cintilografia renal, por exemplo, como será visto, foi implementada em nosso serviço em meados da década de 1980, tornando-se disponível para todos os pacientes após 1990.

##### 4.4.1 Exame físico

Na primeira consulta ambulatorial, os pacientes foram submetidos a exame físico completo, incluindo-se mensuração de dados antropométricos, mensuração da pressão arterial sistêmica, palpação abdominal e exame da genitália. Todos foram acompanhados no Ambulatório da Unidade de Nefrourologia Pediátrica do Hospital Bias Fortes, anexo do Hospital das Clínicas da UFMG, trimestralmente nos dois primeiros anos após o diagnóstico do refluxo e semestralmente até a alta da Unidade. Esse seguimento clínico foi flexível o

suficiente para se adaptar às condições clínicas dos pacientes. A medida da pressão arterial sistêmica foi realizada em todas as consultas médicas.

#### 4.4.2 Investigação por método de imagem

A avaliação por método de imagens do trato urinário foi obtida de maneira seqüencial em todos os pacientes com infecção urinária comprovada ou neonatos com dilatação da pelve renal, de acordo com o algoritmo apresentado na FIG. 4.1.

Esse algoritmo foi adotado após a década de 1990. Evidentemente, as condições clínicas dos pacientes foram fundamentais para se definir a melhor abordagem de cada caso.

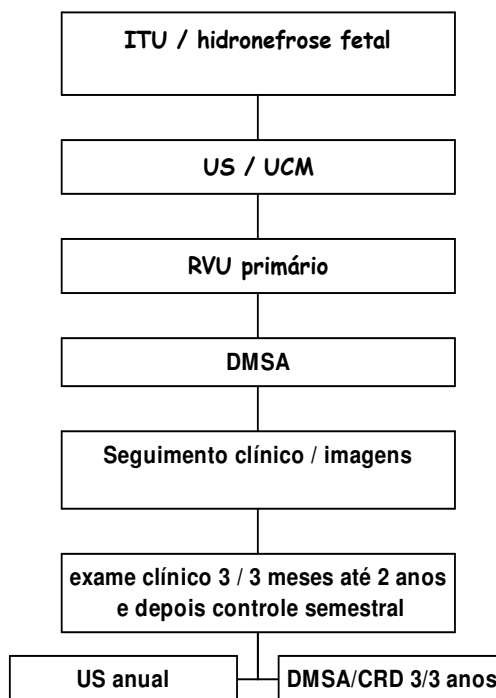


FIGURA 4.1 - Algoritmo para a avaliação de seguimento do paciente com refluxo vesicoureteral.

US: ultra-sonografia; UCM: uretrocistografia miccional; DMSA: cintilografia renal estática; CRD: cistografia radioisotópica direta.

#### 4.4.2.1 Ultra-sonografias seqüenciais

O primeiro estudo ultra-sonográfico foi realizado após a admissão. Os exames foram feitos em equipamento *Siemens (Sonoline Prima SLC, Erlangen, Germany)*, utilizando-se transdutores de 3 e 5MHz, na posição supina. A mensuração foi obtida nas seções longitudinais e transversais de ambos os rins. As seguintes mensurações renais foram registradas: comprimento no corte longitudinal, diâmetro transversal e ântero-posterior dos rins no corte transversal.

O volume renal foi calculado de acordo com a fórmula proposta por Han e Babcock (1985). Na FIG. 4.2 podem ser observadas, de forma esquemática, as mensurações dos rins e das pelves renais. As dimensões renais obtidas de forma seqüencial foram plotadas nos gráficos de crescimento renal (comprimento renal *versus* idade, volume renal *versus* idade), de acordo com os padrões de referência descritos por Han e Babcock.

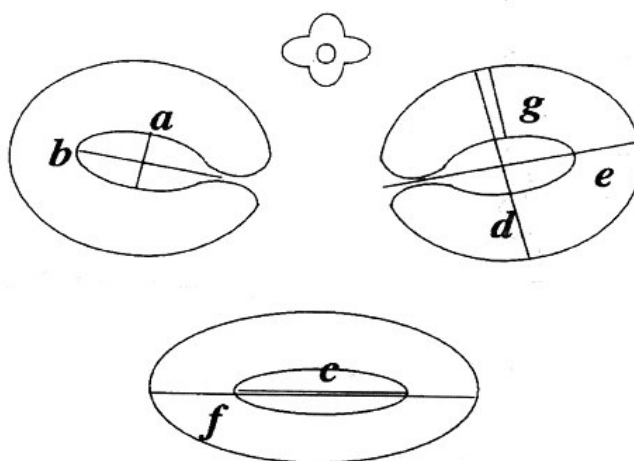


FIGURA 4.2 - Dimensões da pelve e das unidades renais mensuradas pela ultra-sonografia.

(a) diâmetro antero-posterior da pelve renal; (b) diâmetro transversal da pelve renal; (c) diâmetro longitudinal da pelve renal; (d) diâmetro antero-posterior do rim; (e) diâmetro transversal do rim; (f) diâmetro longitudinal do rim; (g) espessura do parênquima renal.

#### 4.4.2.2 Uretrocistografia miccional

O exame contrastado do trato urinário inferior foi obtido após o tratamento da infecção urinária ou, nos casos de hidronefrose fetal, no primeiro mês de vida, sempre precedido de cobertura antibacteriana preventiva e realizado



no Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas da UFMG, segundo técnicas e normas padronizadas.

#### 4.4.2.3 Cintilografia renal

A morfologia do parênquima renal foi avaliada, além da ultra-sonografia, pelo  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA, para quantificar sua captação. Os estudos foram feitos após dois meses do episódio de infecção urinária ou, para os lactentes, após o primeiro mês de vida. Os estudos cintilográficos foram realizados nos setores de Medicina Nuclear do Hospital Felício Rocho e da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte-MG, conforme técnicas e normas padronizadas. A avaliação da lesão renal foi feita por examinadores que desconheciam a evolução clínica do paciente.

#### 4.4.3 Exames laboratoriais

##### 4.4.3.1 Urina rotina e urocultura

Amostras de urina de todos os pacientes foram obtidas para urinálise e cultura na admissão e, subseqüentemente, a cada consulta médica ou quando havia suspeita clínica de infecção do trato urinário. Os exames foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG, com técnicas padronizadas. Piúria significativa foi definida como o encontro de mais de

cinco leucócitos por campo no microscópio 400x e a urocultura foi considerada positiva quando a contagem de colônias de bactérias gram negativas foi  $> 10^5$ -UFC/mL.

#### 4.4.3.2 Dosagem de uréia e creatinina séricas

Os testes da função renal sérica foram adiados até 72 horas de vida e a função glomerular foi estimada de acordo com a fórmula proposta por Schwartz *et al.* (1976,1985).

$$\text{Clearance de creatinina estimado (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \\ k \times \text{estatura(cm)}/\text{creatinina sérica(mg/dL)}$$

Novas mensurações dos níveis de uréia e creatinina séricas foram seqüencialmente obtidas durante o seguimento.

#### 4.4.4 Conduta clínica

Os dados clínicos referentes foram registrados em protocolo próprio. O tratamento clínico foi indicado para todas as crianças. Basicamente, apenas medicamento antibacteriano preventivo de infecção do trato urinário foi instituído. Utilizou-se a cefalosporina de primeira geração (50 mg/dia) nos dois primeiros meses de vida para os casos de diagnóstico fetal. Após essa faixa etária, foi instituída a profilaxia com sulfametoxazol+trimetoprim (2mg/kg/dia de trimetoprim)

ou nitrofurantoína (2mg/kg/dia) em dose única diária. A quimoprofilaxia foi mantida até a resolução do RVU ou, para os casos sem infecção urinária de repetição e sem outros fatores de risco, até aproximadamente cinco anos de idade.

A cada retorno do paciente, foram avaliados: crescimento pôndero-estatural, evolução clínica, pressão arterial sistêmica, adesão ao uso do medicamento antibacteriano preventivo e presença ou não de infecção do trato urinário (urina rotina e urocultura). A avaliação da função renal (por meio da dosagem de uréia e de creatinina séricas) foi obtida semestralmente no primeiro ano de vida e, após esse período, anualmente ou mais freqüentemente, conforme a exigência clínica.

#### 4.5 Análise estatística

O estudo foi subdividido em quatro partes:

- a) análise do curso clínico das crianças com RVU;
- b) análise dos possíveis fatores preditivos da resolução do RVU;
- c) análise das diferenças do refluxo, de acordo com o sexo da criança;
- d) análise do curso clínico das crianças com RVU fetal.

No primeiro e no quarto estudos, relativos à descrição do curso clínico das crianças com RVU, utilizou-se análise estatística com base na apresentação descritiva dos dados, empregando-se medidas-síntese como a média e o desvio-padrão (DP), além da distribuição percentual das variáveis categóricas.

A segunda parte baseou-se inicialmente na análise de sobrevida, realizada pelo método de Kaplan-Meier, com o objetivo de se avaliar a resolução do RVU. A variável-resposta considerada para essa análise foi o tempo em que houve involução completa do refluxo. As possíveis variáveis explanatórias foram avaliadas considerando-se ponto zero a data do diagnóstico do refluxo. Primeiramente, foi realizada a análise univariada adotando-se o estimador do produto-limite de Kaplan-Meier para a função de sobrevida e os testes não paramétricos. A diferença entre os grupos foi avaliada pelo teste de *log-rank* (bicaudal), com distribuição de referência do qui-quadrado. Todas as variáveis prognósticas que se demonstraram associadas aos eventos adversos, considerando-se  $p < 0,25$ , foram incluídas na análise multivariada.

Na análise multivariada, foi empregado o modelo de regressão de *Cox* para estimar as razões de risco (*hazard ratios*) da ocorrência dos três desfechos estudados. No modelo de *Cox*, o conceito de risco em um tempo  $t$ , expresso como  $h(t)$ , é a probabilidade de o paciente vivenciar o evento (morte, recidiva, etc.) em  $t$ , dado que ele sobreviveu até o tempo  $t$ . Esse modelo de regressão presume que a razão de risco (*hazard rate*),  $h(t)$ , pode ser modelada como uma função log-linear de diferentes co-variáveis, como:

$$\log h(t) = a(t) + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

onde  $h(t)$  é a função de risco dependente do tempo e das co-variáveis;  $a(t)$  é a parte da função dependente somente do tempo, correspondendo ao risco para o indivíduo cujas co-variáveis assumem o valor zero; os coeficientes  $b_1, b_2, \dots, b_n$  são estimados por máxima verossimilhança parcial e representam a influência das diversas co-variáveis “ $x$ ” na razão de riscos.

O método empregado na análise multivariada foi a inclusão inicial de todas as variáveis significativas na análise univariada e a exclusão, uma a uma, daquelas que não apresentaram contribuição significativa para o modelo (*backward elimination*). Foram excluídas todas as que não causaram redução significativa na razão de verossimilhança, considerando-se  $p < 0,25$ . Nessa estratégia, foram seguidos os princípios delineados por Greenland.

O modelo de *Cox* pressupõe que os riscos para diferentes conjuntos de co-variáveis mantêm-se proporcionais ao longo do tempo de observação. O pressuposto de proporcionalidade foi verificado graficamente, empregando-se o gráfico do log-menos-log  $[S(t)]$  *versus* o tempo para cada variável estudada. Para verificar a proporcionalidade, foi utilizado o programa KMSURV.

Na terceira parte do estudo, foram avaliadas as diferenças do refluxo entre os sexos. Dado que o sexo é uma variável resposta dicotômica, não tempo-dependente, o modelo utilizado foi o de análise de regressão logística. O modelo logístico pode ser expresso pela transformação logística, na equação:

$$\log [p(x) / 1 - p(x)] = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

onde  $\log [p / 1 - p]$  é o logaritmo de chance (logit) e os coeficientes  $b_1, b_2, \dots, b_n$  são estimados por máxima verossimilhança parcial e representam os logaritmos das razões de chance para cada co-variável, após ajustamento para as demais variáveis.

A metodologia empregada foi a mesma da análise de sobrevivência descrita anteriormente. Para cada estrato obteve-se um modelo de regressão não-condicional. Todos os cálculos e modelos foram obtidos no pacote estatístico SPSS (2001). Para serem incluídas no modelo, as variáveis foram previamente testadas em uma análise univariada, utilizando-se o teste de qui-quadrado para

as variáveis dicotômicas. As variáveis contínuas foram estratificadas empregando-se a mesma metodologia descrita anteriormente. As variáveis identificadas na análise univariada como estando associadas à presença de obstrução uretral, considerando-se  $p < 0,25$ , foram incluídas na análise multivariada. Os cálculos foram efetuados com o programa STATCALC do pacote estatístico EPINFO6. Somente as variáveis que mantiveram associação independente com a presença de obstrução uretral, com  $p < 0,05$ , foram mantidas no modelo final. A metodologia para a exclusão das variáveis foi a retirada do modelo, uma a uma, daquelas que menos contribuíam para a resposta final. Após a obtenção do modelo final, foi testada a ocorrência de possíveis interações.

#### 4.6 Metodologia da revisão da literatura

O levantamento bibliográfico e a leitura crítica dos estudos comentados na revisão de literatura foram realizados desde a fase inicial deste trabalho e continuados ao longo de todo o seu desenvolvimento. A base de consulta da literatura pertinente a este estudo foi a MEDLINE, consultada através da internet, via *U.S. National Library of Medicine*, no seguinte endereço: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>.

Inicialmente, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, hydronephrosis, fetal, echography, abnormalities, diagnosis, antenatal*. A pesquisa ateve-se às revistas médicas disponíveis nas bases de dados da BIREME, COMUT e UFMG. Posteriormente, no desenvolvimento do estudo, a pesquisa via MEDLINE foi se tornando mais

específica, limitando-se ao escopo dos fatores prognósticos. Algumas das palavras-chave utilizadas nessa segunda fase foram: *elimination dysfunctional syndrome, prognosis, chronic renal failure, hypertension, chronic kidney disease*.

#### 4.7 Metodologia das referências

Para as citações do texto, foi utilizado o sistema denominado Vancouver, elaborado por um grupo de editores das principais publicações biomédicas internacionais na cidade de Vancouver, no Canadá, em 1979, e atualizado em 2004 (*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication - [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org)*).

#### 4.8 Parecer Ético

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais (ANEXO A).

## 5 CASUÍSTICA

5.1 Estudo retrospectivo da coorte de 739 crianças com refluxo vesicoureteral primário. Artigo publicado no Jornal Brasileiro de Nefrologia (v.27,p.110-115,2005)

*Retrospective cohort study of 739 children with primary vesicoureteral reflux*

José Maria Penido Silva<sup>1</sup>, Eduardo A. Oliveira<sup>1</sup>, José S. S. Diniz<sup>2</sup>, Mariana A Vasconcelos<sup>3</sup>, Renata M. Vergara<sup>3</sup>, Flávia Silveira<sup>3</sup>, Daniela Espírito Santo<sup>4</sup>, Paulo Emílio C. Almeida<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Professor-Adjunto - Doutor - Unidade de Nefrologia Pediátrica – HC-UFMG

<sup>2</sup>Professor-Emérito - Livre-docente - Unidade de Nefrologia Pediátrica – HC-UFMG

<sup>3</sup>Bolsistas de iniciação científica – CNPq - UFMG

<sup>4</sup>Aluno da graduação da Faculdade de Medicina – UFMG

<sup>5</sup>Aluno da graduação da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais - FCMMG

Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais,  
Belo Horizonte, MG, Brasil

Correspondência ✉  
Eduardo A. Oliveira  
Rua Engenheiro Amaro Lanari 389 /501  
Belo Horizonte - Minas Gerais  
E - mail: eduolive@medicina.ufmg.br  
Fax: (031) - 31 - 3222-3584



## Resumo

*Objetivo:* descrever as características clínicas, laboratoriais e radiológicas de pacientes com refluxo vesicoureteral primário (RVU) e avaliar o curso clínico. *Métodos:* dados foram obtidos retrospectivamente dos prontuários dos pacientes com RVU encaminhados entre 1969 e 2004. Foram registrados os dados: sexo, idade do diagnóstico da infecção urinária (ITU) e do refluxo vesicoureteral, pressão arterial, surtos de ITU, níveis de uréia e creatinina, tempo de seguimento e a evolução do refluxo. Os seguintes exames de imagem foram obtidos: ultra-sonografia (US), uretrocistografia miccional (UCM) e cintilografia renal. Para a comparação de proporções, foi utilizado o teste do qui-quadrado. Foram calculados *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança a 95% (IC95%) para a comparação de risco. *Resultados:* um total de 739 pacientes foi incluído na análise. Houve predomínio do sexo feminino (71%) e da cor branca (80%). A apresentação clínica inicial mais freqüente foi ITU (92,4%). O RVU foi bilateral em 385 (52%). Assim, um total de 1.124 unidades renais apresentou refluxo; 373 apresentaram cicatrizes renais na admissão. Do total de 739 pacientes, 677 (91,6%) foram abordados com tratamento conservador e 62 (8,4%) submetidos a procedimento cirúrgico. Os pacientes foram acompanhados por um tempo médio de 76 meses (DP = 55 meses). Durante o acompanhamento, 319 (43%) não apresentaram surtos de ITU. Hipertensão arterial foi detectada em 21 (2,8%) e insuficiência renal em 24 (3,2%) pacientes. *Conclusão:* o RVU é uma entidade clínica heterogênea. Esta casuística mostrou que a conduta conservadora é eficaz, mas, independentemente da abordagem inicial, esses pacientes devem

ser acompanhados até a idade adulta, especialmente aqueles com nefropatia do refluxo.

Palavras-chave: Refluxo vesicoureteral. Infecção urinária. Cicatriz renal. Hipertensão arterial. Insuficiência renal crônica.

### **Abstract**

*Objective:* the aim of the study was describe the clinical, laboratory, and radiological characteristics of primary vesicoureteral reflux (VUR) and evaluate the clinical course of the disease. *Methods:* data were retrospectively registered from patients with VUR referred to Pediatric Nephrology Unit between 1969 and 2004. The following variables were recorded: gender, age of diagnosis, blood pressure, urinary tract infections (UTI), serum renal function, follow-up time, and reflux outcome. The following images were undertaken: ultrasonography (US), voiding cystourethrography (VCUG), and renal scintigraphy. Chi-square test with Yates correction was used for comparison of proportions. Relative risk (RR) and 95% confidence intervals (95%CI) were used for comparison of groups. *Results:* a total of 739 patients were included in the analysis. There was predominance of females (71%) and white patients (80%). The clinical presentation more frequent was UTI (92.4%). VUR was bilateral in 385 (52%) children. Thus, a total of 1,124 renal units presented reflux; 373 presented renal damage at admission. Of 739 patients, 677 (91.6%) were clinical managed and 62 (8,4%) were undertaken surgical procedures. The mean follow-up was 76 months (SD = 55). During the follow-up, 319 (43%) did not present any UTI. Hypertension was detected in 21 (2.8%) and

chronic renal insufficiency in 24 (3.2%) patients. *Conclusion:* VUR is a heterogeneity urology malformation; our series suggested that clinical management is efficient and safe. However, whatever the initial approach these patients should be followed for a long-time, especially those with renal scarring.

Key words: Vesicoureteral reflux. Urinary tract infection. Renal scarring. Hypertension. Chronic renal insufficiency.

## **Introdução**

O refluxo vesicoureteral primário (RVU) é causado por uma anormalidade estrutural da junção ureterovesical, caracterizada por segmento submucoso anormalmente curto do ureter, permitindo ascensão da urina da bexiga até os ureteres e os rins. Disfunção miccional também tem sido considerada na etiologia do refluxo vesicoureteral congênito.<sup>1</sup> Estima-se que o RVU ocorra em cerca de 1% da população pediátrica e em 30 a 40% das crianças com infecção urinária.<sup>2</sup> O RVU é uma das principais causas de insuficiência renal e hipertensão arterial em crianças e adolescentes.<sup>3</sup> Nos últimos anos, um melhor conhecimento do curso clínico do RVU tem permitido abordagem mais racional e eficaz desse problema.

O reconhecimento crescente da associação entre a infecção do trato urinário e refluxo, o diagnóstico na investigação de hidronefrose fetal e a avaliação de famílias afetadas têm permitido um aumento no diagnóstico precoce do refluxo em lactentes.<sup>4</sup> Nesse contexto, o reconhecimento do refluxo em pacientes com menos de um ano de idade intensifica a necessidade de estudos

clínicos delineados para avaliar o curso clínico da doença e identificar os possíveis fatores preditivos de mau prognóstico.

O presente estudo consiste na análise retrospectiva de uma casuística de crianças com RVU admitidas entre 1969 e 2004 na Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG. Tem como principal objetivo descrever as características clínicas, laboratoriais e radiológicas desses pacientes e avaliar preliminarmente o curso clínico do refluxo vesicoureteral.

### **Pacientes e métodos**

Os dados foram obtidos retrospectivamente dos prontuários dos pacientes com RVU encaminhados à Unidade de Nefrologia Pediátrica - Hospital das Clínicas – UFMG entre 1969 e 2004. Os pacientes foram admitidos para investigação de infecção do trato urinário e outros sinais e sintomas, tais como incontinência urinária e hidronefrose fetal. Para a análise, foram excluídos os casos de refluxo secundário associados à válvula de uretra posterior, ureterocele, bexiga neurogênica, entre outros.

Foram registrados os seguintes dados: sexo, idade de início dos sintomas, do diagnóstico de infecção urinária e do diagnóstico do RVU, pressão arterial, surtos de infecção urinária, presença de disfunção miccional, presença de constipação intestinal, níveis séricos de uréia e creatinina, tempo de seguimento e evolução do refluxo. A taxa de filtração glomerular foi obtida pelo método de Schwartz *et al.*<sup>5</sup> A insuficiência renal crônica foi definida como taxa de filtração glomerular < 70ml/min no último controle clínico e a insuficiência renal terminal como taxa de filtração glomerular < 10ml/min ou necessidade de método de

substituição da função renal. A pressão arterial foi mensurada de acordo com as recomendações do *Working Group of the National High Blood Pressure Education Program*.<sup>6</sup> Definições de normalidade da pressão arterial e valores de referência foram baseados no *Second Task Force Report*.<sup>7</sup> A disfunção miccional foi definida como a presença de incontinência urinária diurna, sintomas de urgência miccional, alterações na frequência urinária associada a parâmetros ultrasonográficos sugestivos, incluindo-se aumento do volume residual de urina (> 10% da capacidade vesical esperada para o peso da criança) e o aumento da capacidade vesical (> duas vezes o volume esperado para a idade).<sup>8</sup> Constipação intestinal foi considerada pela presença de algum desses distúrbios do hábito intestinal: diminuição na frequência de evacuação (<= duas vezes por semana); fezes endurecidas, ressecadas, em cíbalos; presença de dor, sangramento ou esforço evacuatório; presença de escape fecal ou encoprese.

Foram obtidos US e UCM. O RVU foi classificado em cinco graus, de acordo com o *International Reflux Study Committee*.<sup>9</sup> Para a análise estatística, o refluxo também foi classificado em leve (graus I e II) e moderado/grave (III a V). Para a avaliação das cicatrizes renais, foram realizadas, além da US, a urografia excretora (UE) e o DMSA. Esses exames não foram uniformemente feitos em todos os pacientes, principalmente devido à indisponibilidade da US e do DMSA na década de 70 e início da década de 80. O método mais frequente na admissão foi o DMSA, realizada em 551 pacientes (75%), seguida da US em 96 casos (13%) e UE em 92 pacientes (12%). O dano renal foi classificado em leve (apenas cicatriz localizada), moderado (múltiplas cicatrizes) e grave (rim contraído).<sup>10</sup>

## **Análise estatística**

Para a realização do estudo, foi construído um banco de dados no programa Epi Info, versão 6. Para a comparação de proporções, foi utilizado o teste do qui-quadrado. Foram também calculados a *odds ratio* (OR) e o respectivo intervalo de confiança a 95% (IC95%) para a comparação de risco entre os grupos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFMG em fevereiro de 2002.

## **Resultados**

### **Dados clínicos na admissão**

Um grupo de 739 pacientes com RVU foi admitido no período estudado, sendo 23 (3,0%) entre 1969 e 1979, 141 (19,0%) entre 1980 e 1989 e 575 (78,0%) entre 1990 e 2004. Foram incluídos 529 pacientes (71,6%) do sexo feminino e 585 (79,0%) da cor branca. A apresentação clínica inicial foi infecção urinária em 683 casos (92,4%), hidronefrose fetal em 52 (7,0%) e disfunção miccional/rastreamento familiar em apenas quatro (0,6%). Considerando-se apenas os 683 casos cuja apresentação foi infecção urinária, a média de idade do primeiro surto de infecção foi 15 meses (intervalo: 1m – 13 anos, DP = 1,6). A média de idade do diagnóstico do RVU nos 739 pacientes incluídos na análise foi de 2,3 anos (intervalo: 1m – 14 anos, DP = 1,5). Houve predomínio do diagnóstico

do RVU no sexo feminino em todas as faixas etárias, exceto no primeiro ano de vida (GRÁF. 5.1.1).

### **Dados dos exames de imagem do trato urinário**

O diagnóstico do refluxo foi obtido por meio da UCM em 735 (99,5%) pacientes e pela cistografia radioisotópica direta (CRD) em apenas quatro (0,5%) casos. O RVU foi unilateral em 354 pacientes (48,0%) e bilateral em 385 (52,0%). Assim, um total de 1.124 unidades renais apresentou refluxo na admissão. A distribuição do grau do refluxo foi: grau I (72 ; 6,5%), grau II (374 ; 33,3%), grau III (349; 31,0%), grau IV (244; 21,7%) e grau V (77; 6,9%). Houve predomínio de graus graves de refluxo no sexo masculino ( $X^2 = 55$ ,  $p < 0,001$ ). O GRÁF. 5.1.2 ilustra a distribuição do grau de refluxo de acordo com o sexo do paciente. Dos 739 pacientes, 64 (8,0%) apresentaram duplicação do sistema urinário excretor. Do total de 1.114 unidades renais analisadas para a presença de lesão renal, 373 (33,5%) apresentaram cicatrizes renais na admissão. Houve forte associação entre graus elevados de refluxo (IV e V) e a presença de lesão renal ( $p < 0,001$ ). Das 320 unidades com graus elevados de refluxo, 215 (67,0%) apresentaram cicatrizes, em contraste com as 794 unidades com graus leves, em que apenas 158 (20,0%) apresentaram lesão à admissão (OR = 8, IC95% = 6 – 11). Houve predomínio de lesão renal no sexo masculino, mas sem significância estatística: 38% (122/319) das unidades renais do sexo masculino apresentaram lesão renal, cujo percentual atingiu 32,7% (261/729) - ( $p = 0,082$ ). No entanto, houve associação do sexo masculino com a presença de lesões renais moderadas a graves ( $X^2 = 7$ ,  $p = 0,008$ ).

### **Abordagem do refluxo vesicoureteral**

Do total de 739 pacientes, 677 (91,6%) foram abordados clinicamente e 62 (8,4%) submetidos a procedimento cirúrgico. A droga profilática mais utilizada foi sulfametoxazol + trimetoprim em 274 crianças, seguida de nitrofurantoína em 225. Outros 223 pacientes utilizaram mais de uma droga (não simultaneamente). Em 526 foi possível precisar o tempo de uso da profilaxia. O tempo médio foi de 49 meses (DP = 33) e a mediana de 43,7 meses (2–172 meses).

O procedimento cirúrgico mais freqüente foi o reimplante ureteral em 45 casos (73%), seguido da nefrectomia em nove (14,5%), derivação do trato urinário em sete (11,3%) e heminefrectomia em apenas um caso de duplicação do sistema excretor. A média de idade da cirurgia foi de 39 meses (DP 22), variando de 20 dias de vida a 11 anos). O tratamento cirúrgico foi relativamente mais freqüente na primeira década do estudo. Dos 23 pacientes admitidos entre 69 e 79, 12 (52,0%) foram submetidos à cirurgia, enquanto nas décadas de 80-89 e 90-04 esse percentual foi de 15,0 e 5,0%, respectivamente.

### **Progressão do refluxo vesicoureteral**

O tempo médio de seguimento foi de 76 meses (DP 56). A mediana de seguimento foi de 68 meses (2–411 meses). Do total de 677 pacientes abordados com tratamento conservador, 504 (74,4%) foram submetidos pelos menos a dois exames para avaliação da progressão do refluxo. Houve perda de seguimento em 116 pacientes (17,0%) e 57 (8,4%) não foram acompanhados por tempo suficiente para a realização de dois exames de imagem. Dos 504 pacientes em



que foi possível a avaliação da progressão do refluxo, 272 apresentaram refluxo bilateral; assim, foi avaliado um total de 776 unidades renais. No GRÁF. 5.1.3 pode-se avaliar o percentual de involução do refluxo de acordo com o grau de refluxo. Unidades renais com grau I na admissão apresentaram percentual de 84% de cura, grau II 65%, grau III 50% e entre os graus mais elevados (IV/V) 22% desapareceram. Os graus leves de refluxo (I/II) tiveram cinco vezes mais chances de involuir completamente durante o seguimento (OR = 5,4, IC95% = 4–8). Das 331 unidades com graus leves de refluxo, em 258 (78,0%) o refluxo desapareceu; por outro lado, de 441 unidades com graus elevados, em apenas 168 (38,0%) o refluxo involuiu completamente.

### **Seguimento**

Os pacientes foram acompanhados por um tempo variável de dois a 411 meses, média de 76 meses (DP = 55 meses) e mediana de 68. Do total de 739 pacientes, 319 (43,0%) não tiveram surto de infecção urinária durante o tempo de acompanhamento e 420 (57,0%) apresentaram pelo menos um episódio. Dos 420 com recidivas de infecção urinária, 137 (32,0%) exibiram apenas um episódio e 89 (21,0%) dois surtos de infecção urinária durante o seguimento. Considerando-se a amostra como um todo, 545 (74%) das crianças apresentaram dois ou menos episódios de infecção urinária durante o seguimento. A recidiva de infecção urinária foi mais freqüente no sexo feminino. Das 523 meninas acompanhadas, 317 (60,0%) tiveram infecção urinária, enquanto apenas 103 (47,0%) dos 216 meninos mostraram algum surto de ITU (OR = 1,7, IC95% = 1,2 – 2,3, p = 0,001). Foi também mais freqüente nas

crianças com disfunção miccional, embora com significância estatística marginal (OR = 1,45, IC95% = 0,94 – 2,25, p = 0,06). Os pacientes com constipação intestinal tiveram mais risco de infecção urinária (OR = 1,67, IC95% = 1,05 – 2,7, p = 0,02). No entanto, a probabilidade de recidiva não foi maior para graus elevados de refluxo (OR = 1,06, IC95% = 0,77 – 1,46, p = 0,85) e não esteve associada à presença de cicatrizes renais na admissão (OR = 1,02, IC95% = 0,75 – 1,38, p = 0,89).

A pressão arterial sistólica foi mensurada em 714 pacientes na admissão. Destes, 640 (89,6%) apresentaram pressão arterial baixo do percentil 90, 26 (3,7%) entre 90 e 95 e 48 (6,7%) acima do percentil 95. A pressão arterial diastólica foi mensurada em 710 pacientes na admissão, dos quais 646 (91%) apresentaram pressão arterial baixo do percentil 90, 29 (4,0%) entre 90 e 95 e 35 (5,0%) acima do percentil 95. Durante o seguimento, hipertensão arterial foi detectada em 21 (2,8%) dos 735 pacientes analisados. Na admissão, 20 (2,7%) apresentaram insuficiência renal, enquanto no final do seguimento esse percentual atingiu 3,2% (24/739). Entre os 24 pacientes com insuficiência renal crônica, a média de creatinina sérica foi de 4,1mg/dl (DP = 3,7) e a média da taxa de filtração glomerular foi de 35ml/min (DP = 20,7). Cinco pacientes desenvolveram insuficiência renal terminal.

## **Discussão**

O presente estudo descreveu uma coorte de pacientes com refluxo vesicoureteral primário acompanhados por um longo período de tempo por uma mesma equipe médica. O RVU tem sido objeto de vários estudos clínicos e

experimentais nas últimas três décadas. Nesse período, alguns avanços têm sido obtidos no reconhecimento da história natural da doença e na bem estabelecida tendência à resolução espontânea do refluxo. A abordagem do refluxo tem sido aprimorada, especialmente com a realização de ensaios clínicos randomizados, procurando-se discernir a melhor opção terapêutica para o refluxo grave.<sup>11,12,13,14</sup> Os dados foram provenientes de extensa série de crianças e adolescentes com RVU admitidos em um único centro por aproximadamente 30 anos.

Algumas das limitações da presente pesquisa estão relacionadas com seu desenho clínico. Trata-se de estudo retrospectivo, envolvendo observação por longo período de tempo e com informações recuperadas de prontuários médicos. Assim, é inevitável que algumas condutas tenham sido modificadas ao longo do período de observação. Por exemplo, a avaliação das cicatrizes renais por meio da cintilografia renal somente se tornou disponível após o final da década de 80 e, assim, houve nítido aumento na sensibilidade de detecção da lesão renal.<sup>15</sup> Por outro lado, alguns pontos positivos do estudo devem ser ressaltados: trata-se da maior série de crianças e adolescentes com RVU já descrita em nosso meio; os protocolos clínicos utilizados foram homogêneos e a equipe médica foi a mesma durante todo o período de seguimento.

Os dados clínicos foram semelhantes a vários outros estudos descritivos nos quais houve também predominância do sexo feminino e de pacientes de cor branca. Skoog *et al.*<sup>16</sup> relataram uma série de 545 crianças com RVU, sendo 467 (86%) do sexo feminino e 494 (90%) da cor branca. No *International Reflux Study in Children* (IRSC), dos 452 pacientes admitidos, apenas 20% eram do sexo masculino.<sup>17</sup> Em nossa série, a média de idade do diagnóstico foi de 29 meses, sendo esse achado também comparável a outras

grandes séries de refluxo.<sup>16,18</sup> Houve, nesta casuística, grande preponderância de diagnóstico obtido na investigação após infecção urinária, embora 7% dos casos tenham sido constituídos de refluxo fetal.

No presente estudo, praticamente metade dos pacientes apresentou refluxo bilateral e predominou graus leves a moderados (71%). Skoog *et al.*<sup>16</sup> mostraram o percentual de 92% de graus leves a moderados de refluxo em 844 unidades estudadas. Graus leves tiveram cinco vezes mais probabilidades de desaparecerem durante o seguimento. Estudos clínicos têm mostrado a tendência à resolução espontânea, sendo o tempo inversamente proporcional à gravidade do refluxo. Edwards *et al.*<sup>19</sup> relataram, em um estudo envolvendo 75 crianças seguidas por sete a 15 anos, a resolução do refluxo em 89, 86, 83 e 41% para os graus I, II, III, IV, respectivamente. Arant *et al.*,<sup>20</sup> analisando dados do *South West Pediatric Nephrology Study Group*, demonstraram que após cinco anos de seguimento houve resolução de 80% dos refluxos grau II e 46% das unidades com grau III, resultados similares aos da presente casuística.

Na admissão, 33,5% das unidades renais apresentaram algum grau de lesão renal. O risco de cicatrizes renais foi oito vezes maior nos pacientes com graus elevados de refluxo (IV e V). Outros estudos também demonstraram associação entre grau de refluxo mais grave e lesão renal, especialmente nas séries de pacientes diagnosticados na investigação de hidronefrose fetal.<sup>10,21</sup> Yeung *et al.*<sup>22</sup> relataram, ao acompanharem 155 lactentes (236 unidades) com diagnóstico fetal do refluxo, 78 unidades com lesão renal, sendo 71 (91%) associados a refluxo grave (graus IV e V).

Nesta série, 319 (43%) pacientes não apresentaram surto de infecção urinária durante o tempo de acompanhamento. Considerando-se todos os

pacientes, 74% apresentaram dois ou menos surtos após admissão em nossa Unidade. O objetivo do uso prolongado de antibiótico profilático nas crianças com refluxo tem sido impedir a recorrência de pielonefrites e, conseqüentemente, a ocorrência de lesão renal. Essa abordagem tem sido largamente recomendada após o clássico estudo de Edwards *et al.*,<sup>19</sup> no qual apenas duas cicatrizes foram observadas durante o seguimento de 75 pacientes. Entretanto, resultados de estudos mais recentes levantaram controvérsias em relação à eficácia do tratamento do refluxo.<sup>23</sup>

Olbing *et al.*<sup>24</sup> relataram dados do IRSC após 10 anos de seguimento. Das 306 crianças randomizadas, 302 (153 tratamento clínico, 149 cirúrgico) foram analisadas por urografia excretora após cinco anos de seguimento. Cicatrizes desenvolveram-se em 19 crianças tratadas clinicamente e em 21 submetidas à cirurgia. Em nossa Unidade, adota-se a abordagem clínica na admissão para todos os pacientes, sendo o reimplante ureteral reservado para casos específicos, especialmente nos últimos 15 anos. Recentemente, Wheeler *et al.*<sup>25</sup> fizeram uma metanálise de sete ensaios clínicos envolvendo 859 crianças, comparando antibiótico profilático com a correção cirúrgica do refluxo e um estudo comparando antibiótico profilático e nenhum tratamento. Os resultados da metanálise não mostraram superioridade da abordagem cirúrgica, a não ser um pequeno efeito em reduzir surtos de infecção urinária febril. Segundo a estimativa do estudo, seriam necessários nove reimplantes para prevenir um episódio de infecção urinária febril sem qualquer impacto na ocorrência de lesão renal.

O relativo bom prognóstico do RVU primário em nossa série confirma o curso clínico relatado por outras séries. Hipertensão foi observada em 21 (2,8%) dos pacientes e insuficiência renal crônica em 24 (3,2%). A hipertensão afeta de 5

a 27% das crianças com nefropatia do refluxo, de acordo com diversas séries publicadas.<sup>26,27</sup> Nefropatia é uma causa reconhecida de insuficiência renal crônica. Dados dos registros de diálise e transplante de diversos continentes mostram que o RVU responde por 5 a 12% dos pacientes admitidos nesses programas.<sup>3</sup> No estudo de Smellie *et al.*<sup>14</sup> com seguimento a longo prazo (10–41 anos) de 226 pacientes, 20 (9%) tiveram hipertensão e seis (4%) insuficiência renal crônica. Esses dados mostram que o seguimento prolongado é essencial para prevenção, identificação precoce e tratamento das conseqüências do refluxo.

Concluindo, nossos dados reafirmam que o RVU primário é uma entidade clínica heterogênea; a maioria das crianças apresentou refluxo de grau leve e com alto índice de resolução espontânea. Contudo, uma proporção importante desses pacientes apresentou refluxo de grau elevado e já com lesão renal significativa na admissão. Esta casuística mostrou que a conduta conservadora é eficaz, mas, independentemente da abordagem inicial, esses pacientes devem ser acompanhados até a idade adulta, especialmente aqueles com nefropatia do refluxo. São necessários novos estudos controlados para se definir uma abordagem específica para cada paciente, de acordo com o risco de complicações do refluxo.

### **Agradecimentos**

Este estudo contou com o apoio das seguintes instituições: CNPq, FAPEMIG e Pró-Reitoria de Pós-Graduação-UFMG. Na primeira fase da coleta dos dados, foi importante a participação das então alunas da graduação: Mariana R. Pimenta, Samana B. Vieira e Carolina C. Matos.

## Referências

1. Greenfield SP, Wan J. The relationship between dysfunctional voiding and congenital vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol* 2000; 10:607-10.
2. Belman AB. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:1171-90.
3. Dillon MJ, Goonasekera CD. Reflux nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2377-83.
4. Cooper CS, Austin JC. Vesicoureteral reflux: who benefits from surgery? *Urol Clin North Am* 2004; 31:535-41, x.
5. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34:571-90.
6. Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98:649 - 657.
7. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics* 1987; 79:1-25.
8. Filgueiras MF, Lima EM, Sanchez TM *et al.* Bladder dysfunction: diagnosis with dynamic US. *Radiology* 2003; 227:340-4.
9. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV *et al.* International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985; 15:105-9.
10. Anderson PA, Rickwood AM. Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol* 1991; 67:267-71.
11. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148:1667-73.
12. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981; 67:392-400.
13. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux: two years' observation in 96 children. *Br Med J* 1983; 287:171-4.

14. Smellie JM, Barratt TM, Chantler C *et al.* Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1329-33.
15. Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 1989; 3:1-5.
16. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138:941-6.
17. Weiss R, Tamminen-Mobius T, Koskimies O *et al.* Characteristics at entry of children with severe primary vesicoureteral reflux recruited for a multicenter, international therapeutic trial comparing medical and surgical management. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148:1644-9.
18. Ozen HA, Whitaker RH. Does the severity of presentation in children with vesicoureteric reflux relate to the severity of the disease or the need for operation? *Br J Urol* 1987; 60:110-2.
19. Edwards D, Normand IC, Prescod N *et al.* Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J* 1977; 2:285-8.
20. Arant BS, Jr. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: followup studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Urol* 1992; 148:1683-7.
21. Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola CA *et al.* Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. *J Pediatr* 1994; 124:726-30.
22. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK *et al.* The characteristics of primary vesicoureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997; 80:319-27.
23. Garin EH, Campos A, Homsy Y. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:249-56.
24. Olbing H, Smellie JM, Jodal U *et al.* New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1128-31.
25. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM *et al.* Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003; 88:688-94.
26. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1:132-41.



27. Wallace DM, Rothwell DL, Williams DI. The long-term follow-up of surgically treated vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 1978; 50:479-84.

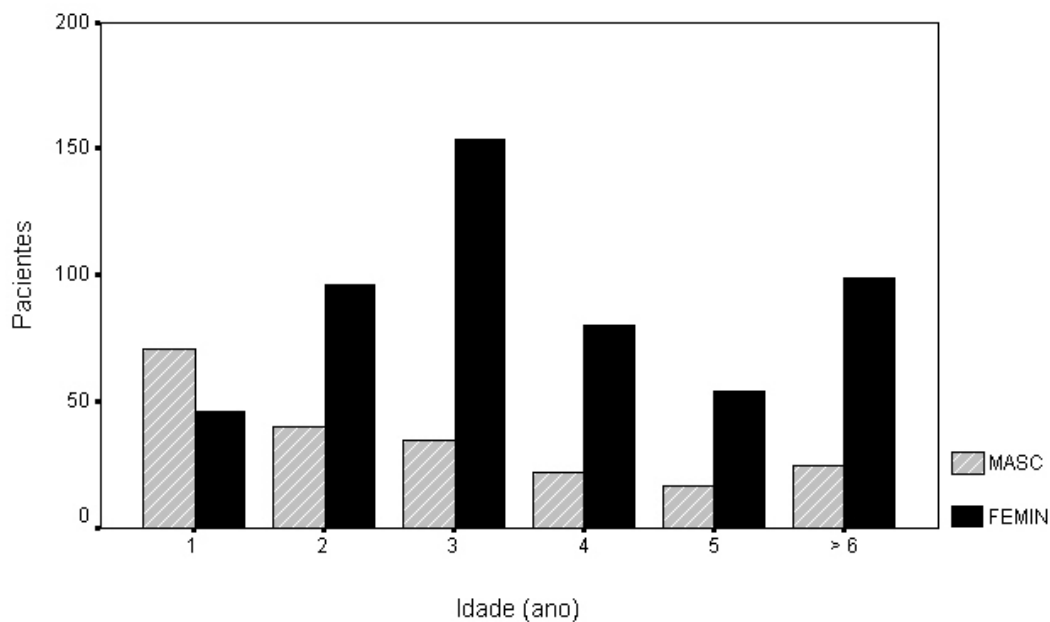


GRÁFICO 5.1.1 - Distribuição da idade do diagnóstico do RVU em 739 crianças, de acordo com o sexo.

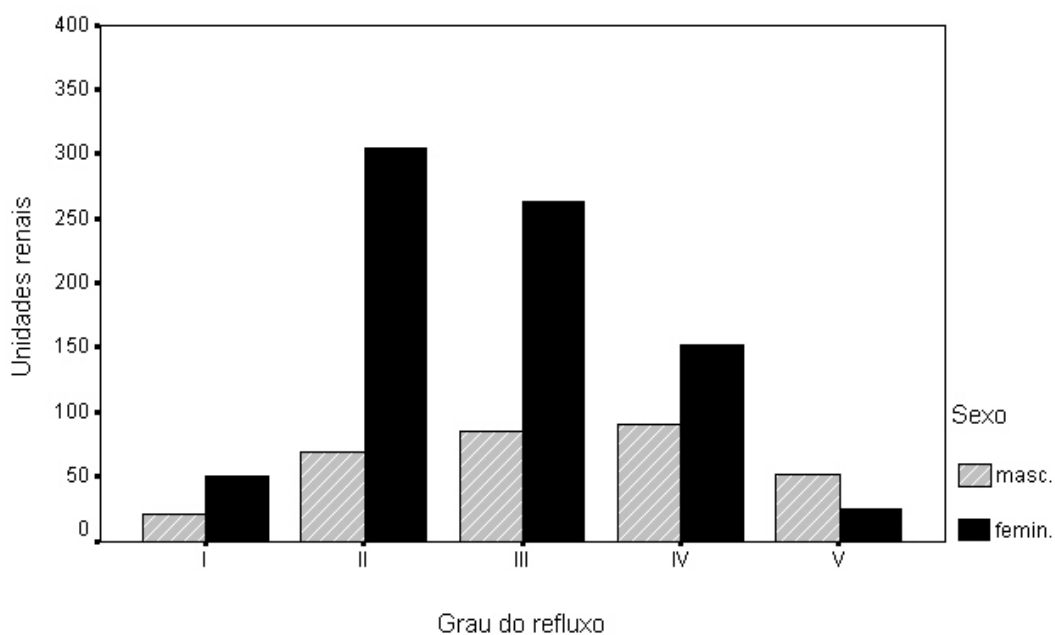


GRÁFICO 5.1.2 - Distribuição do grau do refluxo de acordo com o sexo.

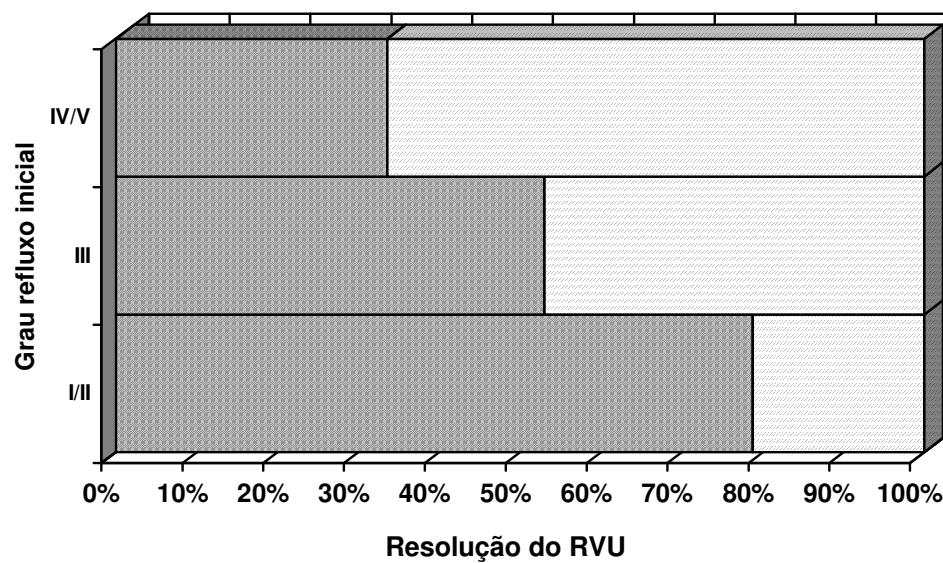


GRÁFICO 5.1.3 - Resolução do refluxo durante o seguimento, de acordo com o grau inicial.

## 6 RESULTADOS

6.1 *Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux.* Artigo submetido ao *Journal of Pediatrics* (novembro de 2005)

*Running title: Clinical course of primary vesicoureteral reflux*

José Maria Penido Silva<sup>1</sup>, PhD, José Silvério Santos Diniz<sup>1</sup>, PhD, Eleonora Moreira Lima<sup>1</sup>, PhD, Luís Sérgio Bahia Cardoso<sup>1</sup>, M.D, Mariana Affonso Vasconcelos<sup>2</sup>, M.D., Eduardo Araújo Oliveira<sup>1</sup> PhD,

<sup>1</sup>Pediatric Nephrourology Unit, <sup>2</sup>CNPq fellowship

Department of Pediatrics, Hospital das Clinicas, Federal University of Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG, Brazil

Key words: reflux nephropathy - urinary tract infection – chronic renal failure – hypertension – prognosis

### Acknowledgements

This study was partially supported by CNPq (Brazilian National Research Council), Pró-Reitoria de Pesquisa (UFMG), and FAPEMIG. M.A.V. was the recipient of a CNPq scholarship.

Correspondence ✉  
Eduardo Araújo de Oliveira  
Rua Engenheiro Amaro Lanari 389 / 501  
Belo Horizonte - Minas Gerais  
Postal Code: 30.310.580  
E - mail : eduolive@medicina.ufmg.br

## **Abstract**

*Objective:* the purpose of this study was to report the clinical course of children with primary vesicoureteral reflux (VUR). *Study design:* a retrospective cohort study of 735 patients with VUR admitted to a single tertiary unit between 1970 and 2004. Patients were followed up for a mean time of 76 months (6 to 411 months). The events of interest were reflux resolution, renal damage, urinary tract infection (UTI), chronic renal failure (CRF), and hypertension. Survival analysis was performed in order to evaluate reflux resolution and CRF. *Results:* VUR was bilateral in 381 (51,8%) patients. Renal damage was detected at admission in 319 patients (43,4%). Continuous low dose antibiotic prophylaxis was administered to 624 patients (91,2%); 499 (73%) patients presented no UTI or fewer than three episodes. Twenty patients (3%) presented hypertension. It was estimated for the series as a whole that the probability of CRF was 5% at 10 years after diagnosis of VUR; for children diagnosed after 1990 the probability of CRF was only 2%. *Conclusions:* impairment of renal function occurred in patients with severe bilateral reflux or in patients with contralateral renal dysplasia. There has been an improvement of prognosis for patients diagnosed in the last 15 years.

## **Introduction**

Primary vesicoureteral reflux (VUR) has long been recognized as a major child and public health problem.<sup>1</sup> According to various published estimates, VUR is present in 29–50% of children with urinary tract infection (UTI) and in approximately 10% of infants with antenatal hydronephrosis.<sup>2,3</sup> VUR is a congenital anomaly that increases the risk of repeated pyelonephritis, and consequently can result in renal scarring, renin-mediated hypertension, and in some cases renal insufficiency.<sup>4</sup>

Over the last 30 years there has been a continuous advance in the understanding of the pathophysiology and natural history of VUR. However, there are still many controversies regarding the treatment of reflux.<sup>5</sup> It has taken several decades for the management of VUR to evolve to a point whereby it is accepted that reflux can be managed nonsurgically.<sup>6</sup> Scarce attention was paid to medical management of VUR before 1980, with the exception of the elegant studies by Smellie *et al.*<sup>7,8</sup> In 1997, the American Urological Association established a Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel with the aim to survey the literature regarding available methods for treating VUR. They recommended continuous antibiotic prophylaxis as the initial treatment for most children.<sup>9</sup> However, they also recognized that there is little information regarding health outcome pertaining to reflux, including UTI, hypertension, CRF, somatic growth and others.

The aim of this retrospective cohort study was to contribute to the knowledge about the clinical course of primary VUR followed on a medium-long-term basis.

## **Patients and methods**

### **Patients**

In this retrospective cohort study, the records of 735 patients diagnosed with primary VUR who were admitted at the Pediatric Nephrourology Unit of the University Hospital (UFMG, Belo Horizonte, Brazil) between 1970 and 2004 were reviewed. Four patients were excluded from analysis because the initial exam was a direct isotope cystogram.

### **Baseline data**

At admission, all children were maintained on antibiotic prophylaxis consisting of 1-2mg/kg trimethoprim or 1-2mg/kg nitrofurantoin as a single daily dose. Reflux grade was classified on first voiding cystourethrography (VCUG) according to the system proposed by the International Reflux Study Committee.<sup>10</sup> The following variables were analyzed: race, age at diagnosis, clinical presentation (fetal hydronephrosis/UTI), unilateral/bilateral reflux, VUR grade, renal damage (absence/presence), renal function, constipation, and dysfunctional voiding. Dysfunctional voiding was defined by the presence of daytime incontinence, symptoms of urgency and frequency associated with sonography parameters including residual urine (more than 20% of bladder capacity) and large bladder capacity (more than twice the expected normal value for age).<sup>11</sup> The presence of

dysfunctional voiding in patients enrolled up to 1990 was defined only by clinical history because comprehensive sonography was not available. When dysfunctional elimination syndrome was identified, specific treatment was instituted, including regular fluid intake, anticholinergic medication, behavioral medication program, and a combination of dietary manipulation, stool softeners, and laxatives for constipation. Dysfunctional voiding was investigated in 671 patients (91,2%) and constipation in 660 (89,8%).

### **Follow-up data**

After the initial investigation, patients were followed according to a systematic protocol described in detail in a preliminary report of our series.<sup>12</sup> Briefly, the clinical approach consisted of full physical examination including evaluation of growth and blood pressure performed at six-month intervals. A surgical procedure was indicated when there was failure of antibiotic prophylaxis or, in the first decade of the study, for severe reflux. Urine cultures were obtained during follow-up visits or during any febrile episode. Plasma creatinine was determined at baseline and yearly thereafter. Glomerular filtration rate was estimated by the method of Schwartz *et al.*<sup>13</sup> Blood pressure measurements were performed with a standard sphygmomanometer using a cuff of appropriate size as recommended by the Working Group of the National High Blood Pressure Education Program.<sup>14</sup> Follow-up imaging consisted of conventional VCUG or a direct isotope cystogram at 2-year intervals during the first 48 months after diagnosis and at 3 year intervals thereafter. A DMSA scan and ultrasonography were performed at approximately the same intervals. Renal damage was

ascertained at admission by  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA in 553 patients (75,2%). Renal scarring in patients enrolled up to the mid-eighties was evaluated by excretory urography in 89 children (12,1%) or by ultrasonography in 93 patients (12,6%) because a DMSA scan was unavailable at that time in our Unit.

## **Outcomes**

The events of interest were reflux resolution, renal damage, UTI, chronic renal failure (CRF), and hypertension. The criterion for reflux resolution was based on a single negative VCUG or direct isotope cystogram. Renal damage classification was qualitative according to the findings obtained in imaging studies and defined as normal (no alterations), mild (localized damage), moderate (two or more scars), and severe (contracted unit). Recurrent UTI was defined as growth of at least 100,000 cfu/ml in urine obtained by bag or a mid-stream sample, with fever ( $38.0^{\circ}\text{C}$  or more) or urinary symptoms. Chronic renal failure CRF was defined as a glomerular filtration rate  $< 75\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  body surface area in two consecutive exams. Reference values and definitions of normal blood pressure were based on The Fourth Report On High Blood Pressure In Children And Adolescents.<sup>15</sup>

## **Statistical analysis**

For analysis, VUR was classified as mild (grades I-II) and moderate/severe (grades III-V) and patients with bilateral reflux were categorized by the higher grade of reflux. Survival analyses were performed by the Kaplan-



Meier method in order to evaluate reflux resolution and occurrence of CRF. Differences between subgroups were assessed by the two-sided log rank test. The chi-square test with Yates correction was used for the comparison of proportions. *Odds ratio* (OR) and 95% confidence intervals (95%CI) were used for group risk comparison. The Mann-Whitney test was used for comparison of continuous variables.

### **Ethical aspects**

The study was approved by the Ethics Committee of UFMG.

### **Results**

#### **Baseline findings**

A total of 735 patients were included in the analysis. The main baseline clinical characteristics are summarized in TABLE 6.1.1. Among 681 patients presenting UTI as the first symptom, mean age of urinary infection was 1.3 years (SD, 1.6). Of 671 patients investigated, 114 (17%) presented clinical symptoms and/or sonography findings of dysfunctional voiding. Of 660 patients investigated, 100 (15%) presented clinical symptoms of constipation. There was association between the presence of dysfunctional voiding and symptoms of constipation ( $\chi^2 = 13,8$ ,  $P < 0,001$ ).

VUR was bilateral in 381 (51,8%) patients, for a total of 1116 renal units. Renal damage was detected at admission in 319 patients (43,4%) and in 386 renal units (34,6%). The distribution of reflux and renal damage according to gender is

presented in TABLE 6.1.2. The distribution of severity of renal damage was as follows: mild, 122 (10,9%), moderate, 138 (12,4%), and severe, 126 (11,3%). There was a strong association between severe reflux and the presence of renal damage. Of the 240 patients with severe reflux, 184 (76,6%) presented renal damage, whereas 136 (27,4%) of 495 patients with mild/moderate reflux presented scars ( $\chi^2 = 159$ ,  $p < 0.001$ ). The prevalence of renal damage according to grade of VUR was: I (4%), II (12%), III (33%), IV (67,6%), and V (75,3%).

### **Clinical course**

Mean follow-up time was 76 months (SD, 56, range 6 to 411 months) for 684 (93%) patients. A total of 382 (55,8%) patients were followed up for more than 5 years and 138 (20%) for more than 10 years. Fifty-one patients (7%) were lost to follow-up. Six-hundred-and-twenty-four patients (91,2%) were treated with continuous low dose antibiotic prophylaxis. Sixty patients (8,8%) were submitted to surgical procedures: six with bilateral severe VUR were submitted to neonatal diversions, 44 (32 with severe reflux and 12 with moderate grade and repeated UTI) were submitted to ureteral reimplantation, and 10 with contracted renal units were submitted to nephrectomy.

### **Reflux resolution**

VUR resolution was evaluated in 506 (81%) of 624 children submitted to conservative management. In 118 children, VCUG or direct isotope cystogram was not repeated. It was decided not to perform a second imaging in 56 patients

with mild reflux, in 14 cases parents denied a reevaluation, and 48 patients have been followed for less than 24 months so far. Spontaneous resolution of VUR was observed in 253 (50%) children conservatively managed. O GRÁF. 6.1.1 illustrates the survival analysis for spontaneous resolution of VUR. There was an association between VUR degree and probability of persistence of reflux (Log-rank, 129,  $p < 0,001$ ). The median time of persistence of reflux was 38 months for grade I/II (95%CI, 33-43), 98 months for grade III (95%CI, 78.5 – 105), and IV/V 156 months for grade (95%CI, 122 – 189).

#### Urinary tract infection

During follow-up UTI occurred in 394 (57,6%) of 684 children followed. A total of 290 (42,4%) patients did not present any UTI, 129 children (18,9%) presented one UTI episode, 80 (11,7%) presented two episodes, and 75 (11%) three episodes. Thus, 499 (73%) patients presented no UTI or fewer than three episodes. There was no difference in occurrence of UTI between patients who underwent surgery (61,6%) and children conservatively managed (57,2%) ( $X^2 = 0,44$ ,  $p = 0,58$ ). Females had a higher risk of ITU during follow-up (OR = 1.7, 95%CI, 1.2 – 2.3,  $p = 0,003$ ). Patients with dysfunctional voiding also had a greater chance of UTI although the statistical significance was marginal (OR = 1.44, 95%CI, 0.93 – 2.23,  $p = 0,08$ ). The risk of UTI was about 68% greater for patients with constipation ((OR = 1.68, 95%CI, 1.06 – 2.60,  $p = 0,03$ ). There was no association between urinary tract infection and severe grade of VUR (OR = 0.88, 95%CI, 0.64 - 1.2,  $p = 0,50$ ) or presence of renal damage at admission (OR = 1.07, 95%CI, 0.79 - 1.5,  $p = 0,69$ ). A total of 1,257 urinary infection episodes were recorded, with a mean of 1.8 for the 684 patients followed. The most frequent

pathogens identified by urine culture were *Escherichia Coli* in 877 episodes (69,8%), followed by *Proteus spp.* (11.6%), and *Klebsiella spp.* (8,5%).

### **Renal Damage**

Of 684 patients, 587 (85,8%) underwent renal imaging in order to reevaluate renal damage. Renal damage was detected at end of follow-up in 282 (48%) of 587 patients and in 350 (38,7%) of 903 renal units. Development of new scars was analyzed in 352 children submitted to at least two DMSA scans. New renal scars were detected in 18 patients (14 females) who had recurrent UTI. All new scars were classified as mild localized damage. The distribution of the grade of reflux in this patients was as follows: II (27,8%), III (38,8%), IV (27,8%), and V (5,6%).

### **Renal Function**

Of 684 patients followed, 21 (3,1%) presented CRF and 10 of them end stage renal disease (ESRD). At the end of follow-up, the mean GFR for these 21 patients was 31.2 (SD, 21.5, range: 6–72). The clinical characteristics of these patients are summarized in TABLE 6.1.3. Seventeen (81%) were submitted to ureteral reimplantation and the other four (19%) receive low dose antibiotic prophylaxis. VUR was bilateral in 17 children and unilateral in four patients who presented contralateral anomalies (TABLE 6.1.3). The distribution of the grade of reflux in 38 units was as follows: grade IV (60%) and grade V (40%). Seventeen patients (81%) already presented impairment of renal function at admission (mean

GFR of 32ml/min, SD, 15). It was estimated by survival analysis that the probability of CRF was 3% at 5 years, 5% at 10 years, and 6% at 15 years after diagnosis of VUR (GRÁF. 6.1.2). There was an influence of decade of VUR diagnosis and development of CRF. The probability of CFR 10 years after diagnosis was 11% for patients diagnosed before 1990 and only 2% for children diagnosed after 1990 (Log-rank – 17.1,  $p < 0,001$ ) (GRÁF. 6.1.3). In the laboratory evaluation at the end of follow-up, serum creatinine ranged from 0,2 to 1,0mg/dl (mean 0,57mg /dl, SD, 0.17) for patients who did not present CRF. The mean estimated glomerular filtration rate was 131,2ml/min (range 85 to 258, SD, 35).

### **Hypertension**

Blood pressure was recorded for 664 patients at end of the follow-up. Twenty patients (3%) presented blood pressure above the 95<sup>th</sup> percentile according to age, gender, and height. Seven of them presented only systolic hypertension. All were given antihypertensive drugs, most of them angiotensin-converting enzyme inhibitors. Hypertension was strongly associated with CRF. Of 21 patients with CRF, 11 (52,3%) developed hypertension, whereas only nine (1,35%) of 663 patients with normal renal function presented increased blood pressure ( $X^2 = 186$ ,  $p < 0,001$ ). All nine patients with hypertension and normal renal function presented renal damage. The risk of developing hypertension was higher for patients with renal damage at baseline (OR = 5.5, IC95% = 1.7 – 15.2,  $p = 0,002$ ).

### **Discussion**

In this retrospective cohort study we reported the clinical outcome of a non-selected group of pediatric patients with primary VUR, most of them medically managed. The main finding regarding our cohort is that the clinical course of primary VUR was relatively benign, particularly for the children diagnosed after 1990. The probability of CRF was higher for patients with bilateral severe reflux or contralateral renal anomalies diagnosed before 1990. It is important to point out the limitations associated with the retrospective design of our study. The possible main weakness is the inevitable heterogeneity in the management of patients through the decades because of the wide span of time of patient enrollment in our cohort. Nevertheless, some features of the study may increase the strength of our findings such as the size of our sample, management by the same medical team, and length of follow-up.

At baseline, the clinical data for our series were similar to those reported in observational studies in which there was a predominance of reflux in white girls.<sup>16,17</sup> The mean age at diagnosis of 2.3 years was also similar to previously published series.<sup>18</sup> The prevalence of dysfunctional voiding and constipation was probably underestimated in our cohort because the importance of these features in the clinical course of VUR was fully recognized only after the 90s. Thus, this information for patients enrolled in the first 15 years was basically ascertained by retrospective clinical history and may have been improperly valued in these children. Recent studies have shown a prevalence of dysfunctional elimination syndrome of approximately 36 and 20% for girls and boys, respectively.<sup>19</sup> Urodynamic studies have shown suggestive findings of voiding dysfunction rates as high as 76% in selected series.<sup>20</sup>

In our series, at admission 43,5% of patients and 34,6% of units already presented renal damage. The prevalence of renal damage was significantly higher in children with severe reflux. Smellie *et al.*<sup>21</sup> also reported the association of severity of reflux with the presence of renal scars. In their series reflux nephropathy was assessed by intravenous urography and renal scarring was seen in 69% of children with moderate/severe reflux and in 24% of those with mild reflux. Goldraich *et al.*<sup>18</sup> have demonstrated a prevalence of renal scars in 44% of refluxing kidneys in a series of 202 children evaluated by DMSA scan. They have shown a prevalence of 68,2% of reflux nephropathy in renal units with high reflux (III/IV) and of 27% in those units with mild reflux. Interestingly, in our series 126 (11,3%) of 1116 refluxing units have already presented small contracted kidney at admission. For most patients, mainly boys, this finding suggests a congenital maldevelopment in origin rather than an acquired renal scarring as proposed by Risdon.<sup>22</sup> Many series of children with UTI and VUR already reported a preponderance of boys with primary generalized renal damage, probably congenital.<sup>8,23</sup> Data from series of sterile VUR diagnosed by investigation of antenatal hydronephrosis have supported this evidence.<sup>24,26</sup>

The goal of current treatment modalities for patients with VUR is to reduce subsequent renal parenchymal injury. Medical therapy consists of continuous administration of low dose antibiotics to keep urine sterile, thus preventing acute pyelonephritis and formation of renal scars. Nevertheless, neither medical management nor surgical correction of VUR fully prevents UTI. In spite of early management and careful follow-up, recurrent UTI can occur in a significant percentage of children. In our series, UTI occurred in 394 (57,6%) of 684 children followed, with one or two episodes in most of them. Recurrent UTI was not

associated with grade of VUR or presence of renal damage at admission. In the study of Smellie *et al.*<sup>21</sup>, UTI occurred in 33% of 226 children and there was also no association with severity of reflux or renal scarring. Sjostrom *et al.*<sup>27</sup> reported a cohort of infants with severe reflux and showed that half of the children had breakthrough UTIs during follow-up. Interestingly, they found a strong correlation between recurrent infections and bladder dysfunction. Goldraich *et al.*<sup>18</sup> have also shown a higher incidence of UTI in girls and have demonstrated that most episodes occurred in the 15 months after diagnosis. In our study there was an association of recurrent UTI and female gender, dysfunctional voiding and constipation. Thus, earlier recognition and management of dysfunctional elimination syndrome may possibly contribute to a reduction of UTI recurrence and of VUR morbidity.

Acquired renal scarring is apparently a relatively uncommon event after appropriate treatment and follow-up of children with VUR. In our cohort, 18 (5%) of 352 children submitted to two DMSA scans presented localized damaged in a previously normal renal parenchyma. The Birmingham Reflux Study<sup>28</sup> identified new scars after five years of follow-up in only 6% and 5,2% of patients treated medically and surgically, respectively. Goldraich *et al.*<sup>18</sup> also reported a small percentage of 3,5% in their series, most of them in the first 15 months following VUR diagnosis. Data from the International Reflux Study showed significant fewer attacks of pyelonephritis in the surgical group and new renal scars were detected in 15,7% *versus*. 17,2% in Europe and 21,5% and 31,4% in medically and surgically treated cohorts, respectively.<sup>29,30</sup>

After a mean follow-up time of 76 months, spontaneous resolution of conservatively managed VUR was observed in 50% of 506 patients reevaluated



with sequential renal imaging. Follow-up studies of conservatively managed patients have shown that VUR tends to resolve spontaneously.<sup>28, 31</sup> Smellie *et al.*<sup>32</sup> have recently reported the outcome at 10 years of follow-up of medically managed patients of the International Reflux Study in Children. Based on two consecutive cystograms, they showed that at 10 years reflux ceased in 52% of the children. Recently, we identified four variables as independent predictive factors of reflux resolution: race, grade of reflux, absence of renal damage and absence of dysfunctional voiding.<sup>33</sup>

The clinical outcome of primary VUR was relatively benign in our series, especially for patients diagnosed after 1990, with a 3,1% incidence of CRF among 684 patients followed. The impairment of renal function occurred in patients with severe bilateral reflux (and renal damage) or in those patients with contralateral renal dysplasia/hypoplasia. To our knowledge, this study is the first to estimate renal survival in a larger series of primary renal reflux. Regarding the series as whole, the probability of CRF was estimated at 5% 10 years after diagnosis. Interestingly, the probability of CRF was remarkably influenced by the time of entry in the study. The estimate of renal failure was almost 5 times greater for patients admitted before 1990. Smellie *et al.*<sup>21</sup> have shown a prevalence of 2,6% (6/226) of abnormal plasma creatinine in 226 patients. In their series, six (2,6%) patients already presented raised plasma creatinine during childhood. The renal function of 162 of these patients was evaluated in adult life and 9 (5,5%) presented abnormal plasma creatinine. Studies of adults with renal scarring and long-term follow-up have shown a rate of 25%-30% of renal insufficiency.<sup>34,35</sup> In addition, reflux nephropathy accounts for up to 25% of children and young adults with CRF.<sup>36</sup> However, with the more widespread and aggressive treatment of VUR and UTI

over the last 30 years the scenario may be changing.<sup>37</sup> Thus, probably in the near future new epidemiological studies and multicenter registries of CRF will better reflect the current morbidity of primary VUR.

Hypertension was observed in 3% of our patients. The risk of hypertension was greater for patients with renal damage at baseline and for children with CRF. Reflux nephropathy has been regarded as one of the most common disorders leading to hypertension in childhood.<sup>38</sup> Smellie *et al.*<sup>21</sup> reported a prevalence of hypertension of 6,6% in 226 adults with VUR detected in childhood. Probably, the lower prevalence of sustained hypertension in our series can be attributable to the younger age of our patients.

The well-known combination of VUR and UTI, predisposing to pyelonephritis, renal scarring, hypertension, and chronic renal disease, was the basis for diagnostic and therapeutic procedures in the past 25 years.<sup>39</sup> Wheeler *et al.*<sup>40</sup> recently conducted a meta-analysis of 10 randomized controlled trials to evaluate the intervention for VUR and concluded that it is uncertain whether the identification of children with VUR is associated with clinically important benefit. Our findings, nevertheless, suggest that carefully conservative management of VUR, prompt diagnosis and treatment of UTI, and thorough follow-up can improve the prognosis of these children. Prospective studies are needed to establish risk stratification in children with VUR and to propose a tailored management and therapeutic approach, including noninvasive or less invasive diagnostic procedures.

## References

1. Greenfield SP. Vesicoureteral reflux--current treatment options. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:1959-66.
2. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000; 30:587-93.
3. Woodward M, Frank D. Postnatal management of antenatal hydronephrosis. *BJU Int* 2002; 89:149-56.
4. Elder JS. Imaging for vesicoureteral reflux--is there a better way? *J Urol* 2005; 174:7-8.
5. Arant BS, Jr. Vesicoureteral reflux and evidence-based management. *J Pediatr* 2001; 139:620-1.
6. Belman AB. Vesicoureteral reflux. *J Urol* 1997; 158:578-9.
7. Edwards D, Normand IC, Prescod N *et al.* Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J* 1977; 2:285-8.
8. Smellie J, Edwards D, Hunter N *et al.* Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl* 1975; Suppl 4:S65-72.
9. Elder JS, Peters CA, Arant BS, Jr., *et al.* Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157:1846-51.
10. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV *et al.* International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 1985; 15:105-9.
11. Filgueiras MF, Lima EM, Sanchez TM *et al.* Bladder dysfunction: diagnosis with dynamic US. *Radiology* 2003; 227:340-4.
12. Silva JM, Diniz JS, Oliveira EA, *et al.* Features of primary vesicoureteral reflux and renal damage in children at a single institution in Brazil from 1969 to 1999. *Int Urol Nephrol* 2003; 35:161-8.
13. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34:571-90.
14. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children--1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics* 1987; 79:1-25.
15. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:555-76.

16. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138:941-6.
17. Weiss R, Tamminen-Mobius T, Koskimies O *et al.* Characteristics at entry of children with severe primary vesicoureteral reflux recruited for a multicenter, international therapeutic trial comparing medical and surgical management. *J Urol* 1992; 148:1644-9.
18. Goldraich NP, Goldraich IH. Followup of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 1992; 148:1688-92.
19. Chen JJ, Mao W, Homayoon K *et al.* A multivariate analysis of dysfunctional elimination syndrome, and its relationships with gender, urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2004; 171:1907-10.
20. Chandra M, Maddix H. Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. *J Pediatr* 2000; 136:754-9.
21. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ *et al.* Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:727-36.
22. Risdon RA. The small scarred kidney in childhood. *Pediatr Nephrol* 1993; 7:361-4.
23. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U *et al.* Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136:30-4.
24. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK *et al.* The characteristics of primary vesicoureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997; 80:319-27.
25. Lama G, Russo M, De Rosa E, *et al.* Primary vesicoureteric reflux and renal damage in the first year of life. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:205-10.
26. Silva JM, Oliveira EA, Diniz JS *et al.* Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2005; *in press*.
27. Sjostrom S, Sillen U, Bachelard M *et al.* Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004; 172:694-8.
28. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux: two years' observation in 96 children. *Br Med J* 1983; 287:171-4.
29. Smellie JM, Tamminen-Mobius T, Olbing H *et al.* Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe reflux: radiological renal findings. The International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:223-30.

30. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). *J Urol* 1992; 148:1667-73.
31. Schwab CW, Jr., Wu HY, Selman H *et al.* Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. *J Urol* 2002; 168:2594-9.
32. Smellie JM, Jodal U, Lax H *et al.* Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr* 2001; 139:656-63.
33. Silva JM, Diniz JS, Vergara RM *et al.* Predictive factors of resolution of primary vesicoureteral reflux: a multivariate analysis. *Br J Urol* 2005; submitted.
34. Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG *et al.* Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *Br Med J* 1989; 299:703-6.
35. Zhang Y, Bailey RR. A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J* 1995; 108:142-4.
36. Gusmano R, Perfumo F. Worldwide demographic aspects of chronic renal failure in children. *Kidney Int Suppl* 1993; 41:S31-5.
37. Jones KV. Prognosis for vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child* 1999; 81:287-9.
38. Farnham SB, Adams MC, Brock JW, 3rd, Pope JC. Pediatric urological causes of hypertension. *J Urol* 2005; 173:697-704.
39. Fanos V, Cataldi L. Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 2004; 364:1720-2.
40. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM *et al.* Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003; 88:688-94.

TABLE 6.1.1  
Baseline clinical characteristics (n = 735)

	<b>N (%)</b>
<b>Gender</b>	
Male	208 (28,3)
Female	527 (71,7)
<b>Race</b>	
White	582 (79,2)
Non-white	153 (20,8)
<b>Clinical presentation</b>	
Urinary infection	681 (92,7)
Fetal hydronephrosis	52 (7,1)
Familial history	2 (0,2)
<b>Other anomalies</b>	
Duplex	64 (8,7)
Single kidney	6 (0,81)
Hypoplastic kidney	4 (0,54)
Ureteropelvic obstruction	2 (0,27)
<b>Age of diagnosis (yr)</b>	
Mean	2,3
Median	1,6
Range	1m – 14 y
SD	2,2

TABLE 6.1.2

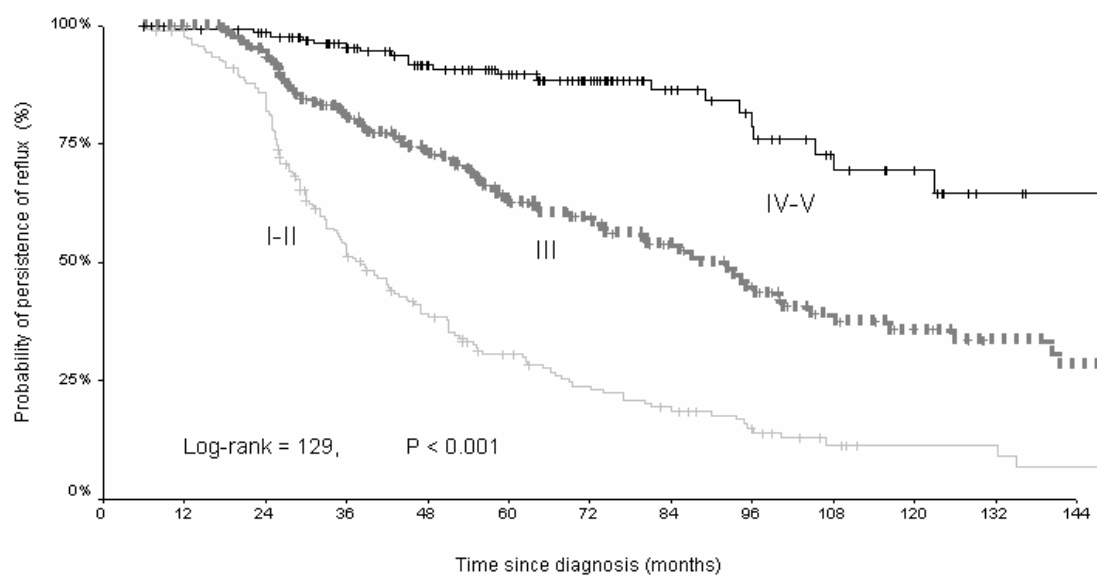
Distribution of reflux grades and renal damage (RD) according to gender

Grade of VUR	Male		Female		Total
	RD(+)	RD(-)	RD(+)	RD(-)	
I	1	20	2	49	72
II	6	63	39	266	374
III	23	63	92	171	349
IV	56	35	109	44	244
V	36	16	22	3	77
Total	122	197	264	533	1116

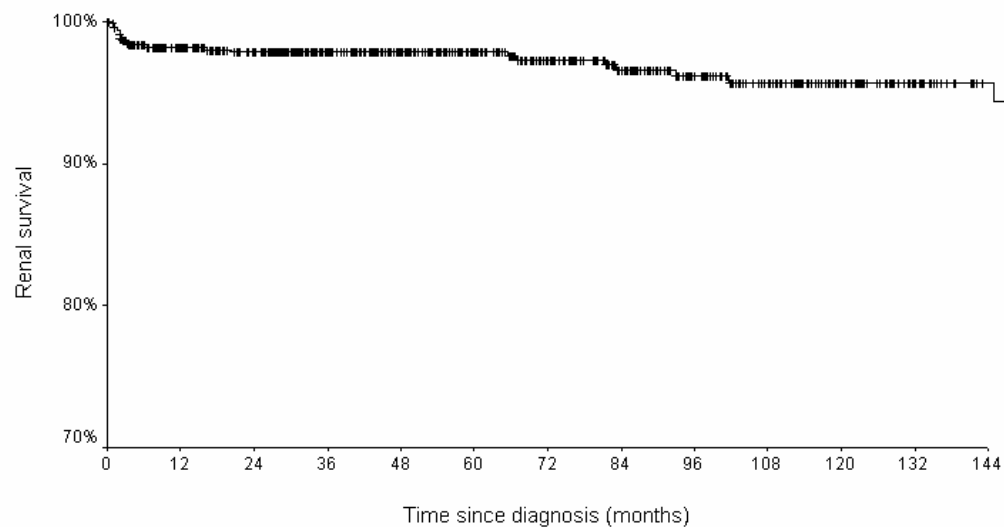
TABLE 6.1.3

Clinical characteristics of 21 children with primary VUR and CRF

	N (%)
<b>Gender</b>	
Male	8 (38)
Female	13 (62)
<b>Race</b>	
White	16 (76,2)
Non-white	5 (23,8)
<b>Other anomalies</b>	
Single kidney	2 (9,5)
Hypoplastic kidney	2 (9,5)
<b>Age of diagnosis (yr)</b>	
Mean	4,3
Median	2,9
Range	1m – 12 y
SD	3.6

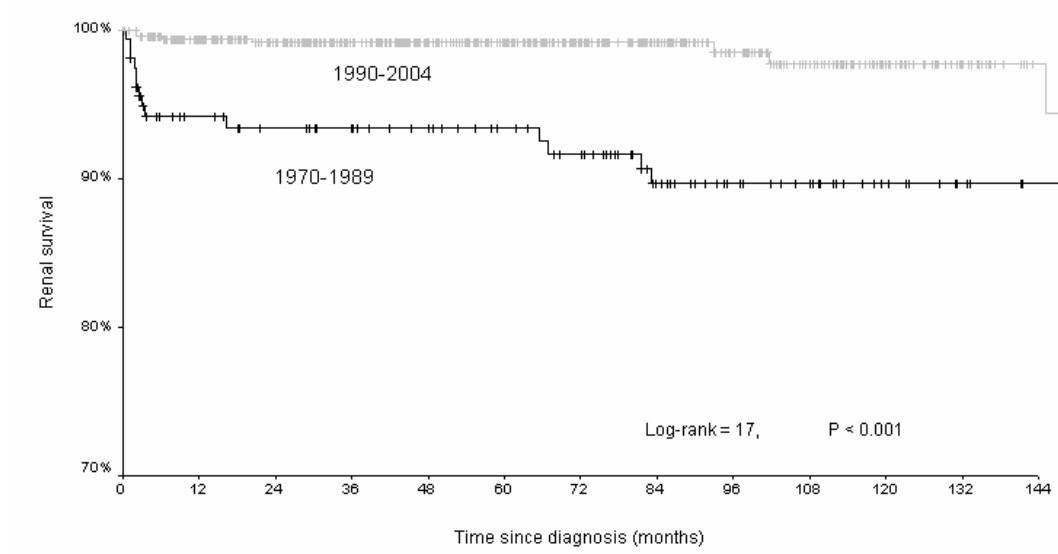


GRAFIC 6.1.1 - Kaplan-Meier survival curves showing the probability of persistence according to grade of VUR.



GRAFIC 6.1.2 - Kaplan-Meier survival curves showing the probability of chronic renal failure during follow-up of 684 patients with primary VUR.





GRAFIC 6.1.3 - Kaplan-Meier survival curves showing the probability of chronic renal failure according to the time of admission to the study.

6.2 *Predictive factors of resolution of primary vesicoureteral reflux: a multivariate analysis.* Artigo aceito para publicação no *British Journal of Urology* (novembro de 2005)

José Maria P. Silva<sup>1</sup>, José Silvério S. Diniz<sup>1</sup>, Eleonora M. Lima<sup>1</sup>, Renata M. Vergara<sup>1</sup>, Eduardo A. Oliveira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Nephrourology Unit

Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Correspondence\_✉

Eduardo Araújo de Oliveira  
Rua Engenheiro Amaro Lanari 389 / 501  
Belo Horizonte - Minas Gerais  
Postal Code: 30.310.580  
E - mail : eduolive@medicina.ufmg.br

## **Abstract**

*Objective:* the aim of this study was to identify independent predictive factors of primary vesicoureteral reflux (VUR) resolution in a cohort of medically managed children. *Patients and Methods:* between 1977 and 2003, 506 patients were diagnosed with VUR and were conservatively managed and prospectively followed. All children were maintained on antibiotic prophylaxis. Follow-up imaging consisted of VCUG or a direct isotope cystogram at two to three year intervals. The predictive factors used are based on patient data at the time of entry in the protocol. The dependent variable was reflux resolution. The criterion for resolution was based on a single negative VCUG or direct isotope cystogram. A survival

analysis was performed to identify variables significantly associated with VUR resolution. Cox's regression model was applied to identify variables that were independently associated with dependent variable. *Results:* after adjustment, 4 variables remained as independent predictors of VUR resolution: non-white race (RR = 1.5, 95%CI, 1.1–1.9, p=0,009), mild grade of reflux (RR = 3.3, 95%CI, 2.1 – 5.3, p <0,001), absence of renal damage (RR =3.3, 95%CI, 2.4 – 4.5, p<0,001), and absence of dysfunctional voiding (RR=2.0, 95%CI, 1.4 – 3.1, p<0,001). For mild reflux, 3 variables remained significantly associated: male gender (RR = 1.7, 95%CI, 1.1 – 2.6, p = 0,012), absence of renal damage (RR = 3.4, 95%CI, 1.8 – 6.4, p < 0,001), and unilateral reflux (RR = 1.6, 95%CI, 1.1 – 2.3, p = 0,004). For moderate/severe reflux, three variables were significantly associated: non-white patients (RR = 1.7, 95%CI, 1.1 – 2.6, p = 0,01), no renal damage (RR = 3.0, 95%CI, 2.0 – 4.4, p < 0,001) and absence of dysfunctional voiding (RR = 2.8, 95%CI, 1.4 –5.5, p = 0,004). *Conclusion:* Few factors are amenable to intervention in order to modify the natural history of reflux. According to our findings, there are only two possible interventions: avoiding renal scars and management of voiding dysfunction.

Key words: Vesicoureteral reflux. Reflux nephropathy. Urinary tract infection. Voiding dysfunction. Survival analysis.

## **Introduction**

Primary vesicoureteral reflux (VUR) is a common abnormality of the urinary tract in children, which is associated with an increase risk of urinary tract infection and renal scarring.<sup>1</sup> Management of VUR aims to prevent urinary tract

infection (UTI) and renal functional loss. Medical therapy consists of continuous administration of low dose antibiotics to keep urine sterile, thus preventing acute pyelonephritis and formation of renal scars. The basis of nonoperative management of VUR is the expectation that it will spontaneously improve and eventually resolve with increasing age.<sup>2</sup> A number of studies have investigated the natural history of VUR and there has been agreement about the tendency of reflux to cease with time.<sup>3,4,5</sup> Information about the natural history of VUR and identification of factors that may possibly influence its resolution may contribute to family counseling at initial diagnosis and aid with the formulation of therapeutic strategies. Nevertheless, many studies are based on univariate analysis taking into account few predictive factors such as severity of reflux at admission and gender. In the present study, we analyzed the outcome of 506 children and adolescents with VUR with the purpose to identify variables that are independent predictors of VUR resolution.

## **Patients and methods**

### **Patients**

The study group comprised 506 patients diagnosed with primary VUR who were conservatively managed and prospectively followed at the Pediatric Nephrourology Unit of the University Hospital (UFMG, Belo Horizonte, Brazil) between 1977 and 2003. Our analysis was based on a database for 735 patients with primary VUR admitted to our Unit. Of 735 patients, 684 (93%) were followed up with several clinical visits at our outpatient unit and 624 underwent medical

management.<sup>6</sup> VUR resolution was evaluated in 506 (81%) of 624 children who underwent conservative management. In 118 children, VCUG or direct isotope cystogram was not repeated: it was decided not to perform a second imaging in 56 patients with mild reflux, in 14 cases parents denied a reevaluation, and 48 patients have been followed for less than 24 months so far. Reflux grade was classified on first voiding cystourethrography (VCUG) according to the system proposed by the International Reflux Study Committee.<sup>7</sup> For analysis, patients were categorized by the higher grade of reflux. Renal damage was ascertained at admission by <sup>99m</sup>Tc-DMSA in 417 patients (82,4%). Renal scars in patients enrolled up to the mid-eighties were evaluated by excretory urography (9%) or by ultrasonography (8,7%) because DMSA scan was unavailable at our Unit. All children were maintained on antibiotic prophylaxis consisting of 1-2mg/kg trimethoprim or 1-2mg/kg nitrofurantoin as a single daily dose. After initial investigation, patients were followed prospectively according to a systematic protocol. The clinical approach consisted of full physical examination including evaluation of growth and blood pressure performed at six-month intervals. Urine cultures were obtained during follow-up visits or during any febrile episodes. Follow-up imaging consisted of conventional VCUG or a direct isotope cystogram at two years intervals during the first 48 months after diagnosis and at three years intervals thereafter. DMSA scan and ultrasonography were performed at approximately the same intervals.

### **Predictive factors**

The predictive factors used are based on patient data at the time of entry in the protocol. All factors were included as dichotomous variables and the

cut-off points for continuous variables were indicated as follows: gender, race, age at the onset of symptoms (cut-off point 24 months), age at diagnosis (cut-off point 24 months), clinical presentation (antenatal hydronephrosis/UTI), weight and height z-score; unilateral/bilateral reflux, VUR grade (I-II/III-V), renal damage (absence/presence), constipation (absence/presence), and dysfunctional voiding (absence/presence). Dysfunctional voiding was defined by the presence of daytime incontinence, symptoms of urgency and frequency associated with sonography parameters including residual urine (greater than 10% of bladder capacity) and large bladder capacity (greater than twice the expected normal value for age).<sup>8</sup> When dysfunctional elimination syndrome was identified, specific treatment was instituted, including regular fluid intake, anticholinergic medication, behavioural medication program, and a combination of dietary manipulation, stool softeners, and laxatives for constipation.

### **Outcome variable**

The dependent variable was reflux resolution. The criterion for resolution was based on a single negative VCUG or direct isotope cystogram.

### **Statistical analysis**

The analysis was conducted in two steps. In the first step, a univariate analysis was performed to identify variables significantly associated with VUR resolution. Univariate analyses were performed by the Kaplan-Meier method.<sup>9</sup> Differences between patient subgroups were assessed by the two-sided log rank

test. Cox's regression model was applied to identify variables that were independently associated with disappearance of reflux.<sup>10</sup> Only those variables that were found to be associated with resolution by univariate analysis ( $p < 0,25$ ) were included in Cox's regression model. Then, using a backward elimination strategy, those variables that retained a significant independent association with outcome ( $p < 0,05$ ) were included in the final model. Model assumptions were checked graphically by log-minus-log versus time plots for each variable.<sup>11</sup> The chi-square test with Yates correction was used for comparison of proportions. Relative risk (RR) and 95% confidence intervals (95%CI) were used for comparison of groups.

## **Results**

### **Baseline data**

A total of 506 patients (385 females) were included in the analysis. There was a predominance of white patients (76%). The mean age at diagnosis of reflux was 2.3 years (SD 2.1). The reflux was detected before two years of age in 299 children (59%). The clinical presentation was urinary tract infection in 471 children (93%) and fetal hydronephrosis in 35 (7%). VUR was bilateral in 272 (54%) patients, for a total of 778 renal units. Renal damage was detected at admission in 261 renal units (33,5%). The distribution of grade of reflux and renal damage according to gender is presented in TABLE 6.2.1. Severe reflux (IV/V) was more frequent in males (35%) than in females (21%) ( $X^2 = 14.5$ ,  $p < 0,001$ ). Renal damage was strongly associated with severe reflux ( $X^2 = 92$ ,  $p < 0,001$ ). Dysfunctional voiding was identified in 85 (17%) of 494 patients investigated and constipation was present in 75 (16%) of 475 patients. Median follow-up time was

81 months (range 12 to 223 months). A total of 339 (67%) patients were followed up for more than 5 years and 116 (23%) for more than 10 years. During follow-up 253 (50%) patients presented reflux resolution. By survival analysis, the estimate of reflux resolution for the whole series was 43% at 5 years of follow-up and 66% at 10 years.

### **Univariate analysis**

In the survival analysis five variables were found to be significantly associated with resolution of VUR during follow-up: non-white race, mild grade of reflux, unilateral reflux, absence of renal damage, absence of dysfunctional voiding, and absence of intestinal constipation. It was estimated that, at five years after diagnosis, 40% of reflux cases would resolve in white patients and 50% in non-white children. GRAF. 6.2.1 illustrates the influence of race on reflux resolution. It was estimated that at five years after diagnosis only 10% of severe reflux cases would resolve whereas the estimate for mild reflux was 55% (GRAF. 6.2.2). Survival analysis estimated that after five years of diagnosis, reflux disappeared in only 17% of patients with renal damage. On the other hand, the estimate for patients without renal damage was 62%. The effect of renal damage on reflux resolution was also observed in patients with mild reflux as well as with severe reflux. In patients with mild reflux at five years after diagnosis, reflux disappeared in 73% of those without renal damage and in 43% of those with renal damage. In patients with severe reflux, resolution of reflux occurred in 45% of those without renal damage and in only 13% of those with renal damage. GRAF. 6.2.3 illustrates the combined effect of severity of reflux and renal damage on



reflux resolution. The median time for resolution of reflux was 36 months (95%CI, 31–41) for patients with mild reflux without renal damage and 135 months (95%CI, 16.4 – 253) for patients with mild reflux and presence of renal damage. In patients with moderate/severe reflux, the median time of reflux resolution in patients with and without renal damage was 74 months (95%CI, 40 – 108) and 156 months (95%CI, 138 – 174), respectively. For patients with dysfunctional voiding the probability of resolution five years after the diagnosis was only 20% whereas for the children without dysfunctional voiding the rate was 46% (GRAF. 6.2.4). Three other variables presented marginal association with reflux resolution: weight for age Z score  $> -2.00$  (log-rank = 1.3,  $p = 0,25$ ), age at the onset of symptoms  $< 24$  months (log-rank = 2.5,  $p = 0,11$ ), and age at VUR diagnosis  $< 24$  months (log-rank = 3.3,  $p = 0,06$ ). Three variables were not included in multivariate analysis: gender (log-rank = 0.2,  $p = 0,64$ ), height for age Z score (log-rank = 0.06,  $p = 0,81$ ), and clinical presentation (log-rank = 0.54,  $p = 0,46$ ).

### **Multivariate analysis**

Eight variables were included in the Cox model. After adjustment, four variables remained as independent predictors of reflux resolution: non-white race, mild grade of reflux, absence of renal damage, and absence of dysfunctional voiding (TABLE 6.2.2). The performance of the model was evaluated by the ROC curve (GRAF. 6.2.5). The calculated area under the curve was 0.82 (95%CI = 0.78 – 0.85), indicating a good power to discriminate patients with VUR resolution during follow-up. The presence of three independent predictors was associated with reflux resolution with a sensitivity of 73% (95CI = 67% - 78,5%), specificity of

83% (77% - 87%), positive predictive value of 81%, and negative predictive value of 76%.

### **Analysis according to reflux grade**

In order to clarify the influence of predictive factors, the sample was divided into two groups according to the severity of reflux (I/II and III-V) and the analysis was performed separately for each group. In the mild group (I/II) there were 187 patients and reflux resolution occurred in 147 (79%). By survival analysis, the estimate of resolution of mild reflux was 70% at 5 years of follow-up and 90% at 10 years. In survival analysis the following variables were fit to be included in multivariate analysis: gender ( $p = 0,03$ ), weight for age Z score  $> -2.00$  ( $p = 0,18$ ), age at VUR diagnosis  $< 24$  months ( $p = 0,18$ ), unilateral reflux ( $p = 0,01$ ), absence of renal damage ( $p < 0,001$ ), and dysfunctional voiding ( $p = 0,07$ ). After adjustment, three variables remained in the model: male gender (RR = 1.7, 95%CI, 1.1 – 2.6,  $p = 0,012$ ), absence of renal damage (RR = 3.4, 95%CI, 1.8 – 6.4,  $p < 0,001$ ), and unilateral reflux (RR = 1.6, 95%CI, 1.1 – 2.3,  $p = 0,004$ ). GRAF. 6.2.6 illustrates the combined effect of gender and laterality on mild reflux resolution. The median time for resolution was 29 months (95%CI, 22 – 36) for males with unilateral reflux and 56 months (95%CI, 39 – 66) for females with bilateral reflux.

In the moderate/severe group (III-V) there were 319 patients and reflux resolution occurred in 106 of them (33%). By survival analysis, the estimate of resolution of moderate/severe reflux was 25% at five years of follow-up and 51% at 10 years. In the survival analysis the following variables were fit to be included

in multivariate analysis: race ( $p = 0,03$ ), clinical presentation ( $p = 0,03$ ), absence of renal damage ( $p < 0,001$ ), and absence of dysfunctional voiding ( $p = 0,002$ ). After adjustment, three variables remained in the model: non-white patients (RR = 1.7, 95%CI, 1.1 – 2.6,  $p = 0,01$ ), absence of renal damage (RR = 3.0, 95%CI, 2.0 – 4.4,  $p < 0,001$ ), and absence of dysfunctional voiding (RR = 2.8, 95%CI, 1.4 – 5.5,  $p = 0,004$ ). Prenatal hydronephrosis was marginally associated with reflux resolution in the final model (RR = 1.9, 95%CI, 0.9 – 3.8,  $p = 0,07$ ). GRAF. 6.2.7 illustrates the combined effect of renal damage and dysfunctional voiding on severe reflux resolution. The median time for resolution was 58 months (95%CI, 45–70) for patients without both characteristics and 161 months (95%CI, 63–258) for patients with both characteristics. Thus, the presence of both factors almost tripled the time for resolution. In this group with moderate/severe reflux, there was no effect of gender or laterality on reflux resolution. The median time for resolution was 104 months (95%CI, 81 – 126) for males with unilateral reflux and 156 months (95%CI, 89 – 222) for females with bilateral reflux (Log-rank = 1.9,  $p = 0,59$ ).

## **Discussion**

In this study we explored possible predictive factors of VUR resolution in a cohort of children prospectively followed for a long period of time. The aim was to identify other factors in addition to the severity of reflux that could influence the disappearance or persistence of reflux. For the whole cohort four variables were identified as independent predictors of the event: non-white children with mild reflux and absence of both renal damage and dysfunctional voiding had a greater

chance of VUR resolution. Interestingly, after the division of the sample into two groups according to severity of reflux, it was demonstrated that predictive factors were distinct for mild and moderate/severe reflux. Non-renal damage remained as an independent predictor in both groups. In addition, the probability of mild VUR resolution was higher for males with unilateral reflux. On the other hand, for severe reflux non-white patients without dysfunctional voiding had a greater chance of resolution.

Follow-up studies of patients with VUR have shown that the condition tends to resolve spontaneously. In the classical study of Edwards *et al.*<sup>12</sup> reflux resolved in more than 80% of non-dilated ureters but in only 40% of dilated units after seven to 15 years of follow-up. The Birmingham Reflux study has reported that severe reflux disappeared after five years of follow-up in 50% of cases.<sup>3</sup> Schwab *et al.*<sup>13</sup> reported that grade I to III reflux resolved at a rate of 13% yearly in the first five years and of 3,5% during subsequent follow-up, whereas grades IV and V presented a 5% yearly rate of resolution. Thus, according to their strict protocol, the estimate of resolution of mild/moderate reflux would be 65% after five years and 82,5% after 10 years. It is notable that the estimate of disappearance of mild reflux by survival analysis in our series was close to the observed rates (70% and 90%, respectively). Smellie *et al.*<sup>14</sup> have recently reported the outcome at 10 years of follow-up of medically managed patients of the International Reflux Study in Children. Based on two consecutive cystograms, they showed that at five years 15% of the patients had no reflux and at 10 years reflux ceased in 52% of the children. Interestingly, these rates of resolution are also close to the probability of resolution estimated for the moderate/severe group in our series, or 25% and 51%, respectively. The clinical implication derived from data estimated by survival

analysis of VUR resolution is that severe reflux takes a long time to resolve. Consequently, there is a need for a rational approach regarding the schedule of sequential VUCGs. Recently, in an elegant study Thompson *et al.*<sup>15</sup> demonstrated that establishing a tailored schedule of VUCG (every two years in children with mild reflux and every 3 years in children with moderate/severe VUR) yields a substantial reduction of average numbers of VCUG and of costs, with a modest increase in antibiotics exposure. Our data suggest that a cystogram for mild reflux every two years and for severe reflux every five years possibly would be more cost-effective.

Few reports have investigated possible predictive factors of resolution of VUR during prolonged follow-up other than severity of reflux at entry. In addition, the majority of those studies applied univariate analysis and did not adjust for covariates. Thus, the combined effects of two or more factors or the independent influence of possible predictors remains to be established. Wennerstrom *et al.*<sup>16</sup> investigated VUR outcome in 164 children (127 with mild reflux) and reported that persistence of reflux was significantly longer in girls even after adjustment by reflux grade, unilateral/bilateral reflux, and duplex/single system. However, their series mainly consisted of patients with mild reflux (77%). Thus, their results are comparable to our finding that gender was an independent predictor of resolution of mild reflux. In a univariate stratified analysis, Schwab *et al.*<sup>13</sup> also demonstrated that mild/moderate reflux improves faster in boys. In the report of outcome at 10 years of follow-up of the International Reflux Study in Children, Smellie *et al.*<sup>14</sup> showed no significant difference between genders in cessation of severe reflux. In contrast to our results, they did not demonstrate any difference in reflux resolution according to renal scarring at entry. However, these findings could be affected by

the proportion of patients with scarred kidneys in our series (62%) mostly evaluated by DMSA compared with the 42% proportion detected by excretory urography in the report by Smellie *et al.* On the other hand, in a univariate analysis Godley *et al.*<sup>17</sup> reported a series of 40 infants with moderate to severe reflux followed for 16 months and showed a correlation between reflux resolution and normal kidneys at entry. Interestingly, they also showed that reflux resolved in 79% of infants with normal bladder function and in only 33% of patients with abnormal bladder function. Our findings regarding the moderate/severe reflux group also demonstrated that absence of dysfunctional voiding in both univariate and multivariate analysis was a strong independent predictor of reflux resolution. Other studies have indicated that bladder function is an important factor to evaluate and manage in primary VUR. Koff *et al.*<sup>18</sup> have demonstrated in a series of 143 children with primary VUR a high prevalence of dysfunctional elimination syndrome (46%). They showed that this condition was present in 70% of patients who had a breakthrough urinary tract infection and in only 16% of those who did not. In addition, dysfunctional elimination syndrome also negatively influenced the results of antireflux surgery and postoperative complications in their series. Data from small series have suggested that a judicious approach to dysfunctional elimination syndrome can accelerate the improvement of reflux in selected children.<sup>19, 20</sup> Schwab *et al.*<sup>13</sup> reported that the rate of resolution was more rapid in patients without voiding dysfunction from ages three to six years although there was no effect on the overall rate of resolution. Recently, Sjostrom *et al.*<sup>21</sup> reported a cohort of infants with severe reflux and showed that bladder dysfunction was strongly related to the non-resolution of reflux in this group. In contrast to our

findings, on the other hand, in this specific group they observed a lower spontaneous resolution rate in girls with severe reflux.

The clinical implication of our study is that there are few factors amenable to intervention by the medical team in order to modify the natural history of reflux. According to our findings, most factors that could influence reflux resolution are inherent conditions of the patients or characteristics of the disease such as race, gender, severity, and laterality. Two possible manageable factors are renal scars and voiding dysfunction. However, avoiding renal scarring is difficult since most renal damage is already present at admission. Thus, voiding dysfunction remains as a candidate target for management. Investigation and management of bladder dysfunction may possibly contribute to a faster improvement of reflux and reduce UTI recurrence. A detailed clinical history and a comprehensive ultrasonography of the urinary tract may possibly identify most patients with dysfunctional elimination syndrome. Nevertheless, the identification of this condition is troublesome in infants and the optimal management remains to be defined by prospective controlled studies.

### **Acknowledgements**

This study was partially supported by CNPq (Brazilian National Research Council), Pró-Reitoria de Pesquisa (UFMG) and FAPEMIG.

### **References**

1. Verrier Jones K. Vesico-ureteric reflux: a medical perspective on management. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:795-7.

2. Elder JS, Peters CA, Arant BS, Jr., *et al.* Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157:1846-51.
3. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. Birmingham Reflux Study Group. *Br Med J* 1987; 295:237-41.
4. Goldraich NP, Goldraich IH. Followup of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 1992; 148:1688-92.
5. Tamminen-Mobius T, Brunier E, Ebel KD *et al.* Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148:1662-6.
6. Silva JM, Oliveira EA, Diniz JS *et al.* Gender and vesicoureteral reflux: A multivariate analysis. *Pediatr Nephrol* 2005; *in press*.
7. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV *et al.* International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 1985; 15:105-9.
8. Filgueiras MF, Lima EM, Sanchez TM *et al.* Bladder dysfunction: diagnosis with dynamic US. *Radiology* 2003; 227:340-4.
9. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Statist Ass* 1958; 53:457-481.
10. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34:184-220.
11. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989; 79:340-9.
12. Edwards D, Normand IC, Prescod N *et al.* Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J* 1977; 2:285-8.
13. Schwab CW, Jr., Wu HY, Selman H *et al.* Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. *J Urol* 2002; 168:2594-9.
14. Smellie JM, Jodal U, Lax H *et al.* Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr* 2001; 139:656-63.
15. Thompson M, Simon SD, Sharma V *et al.* Timing of follow-up voiding cystourethrogram in children with primary vesicoureteral reflux: development and application of a clinical algorithm. *Pediatrics* 2005; 115:426-34.



16. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:879-83.
17. Godley ML, Desai D, Yeung CK *et al.* The relationship between early renal status, and the resolution of vesico-ureteric reflux and bladder function at 16 months. *BJU Int* 2001; 87:457-62.
18. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* 1998; 160:1019-22.
19. Palmer LS, Franco I, Rotario P *et al.* Biofeedback therapy expedites the resolution of reflux in older children. *J Urol* 2002; 168:1699-702.
20. Upadhyay J, Bolduc S, Bagli DJ *et al.* Use of the dysfunctional voiding symptom score to predict resolution of vesicoureteral reflux in children with voiding dysfunction. *J Urol* 2003; 169:1842-6.
21. Sjostrom S, Sillen U, Bachelard M *et al.* Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004; 172:694-8.

TABLE 6.2.1

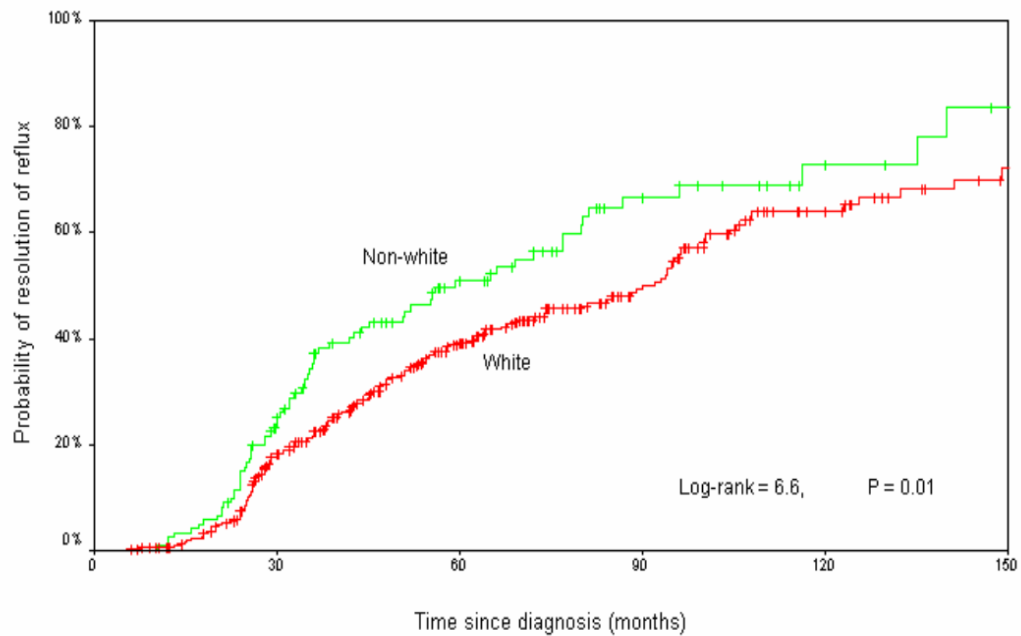
Distribution of reflux grades and renal damage (RD) according to gender

Grade of VUR	Male		Female		Total
	RD (+)	RD (-)	RD (+)	RD (-)	
I	0	13	2	38	53
II	6	48	26	207	287
III	20	39	72	121	252
IV	34	17	76	33	160
V	14	9	11	2	36
Total	74	126	187	401	788

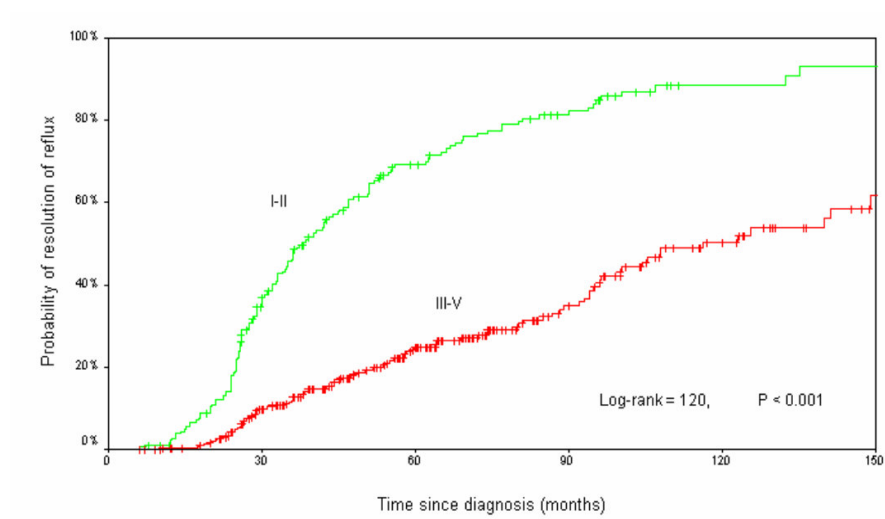
TABLE 6.2.2

Predictive factors of VUR resolution after adjustment by Cox model

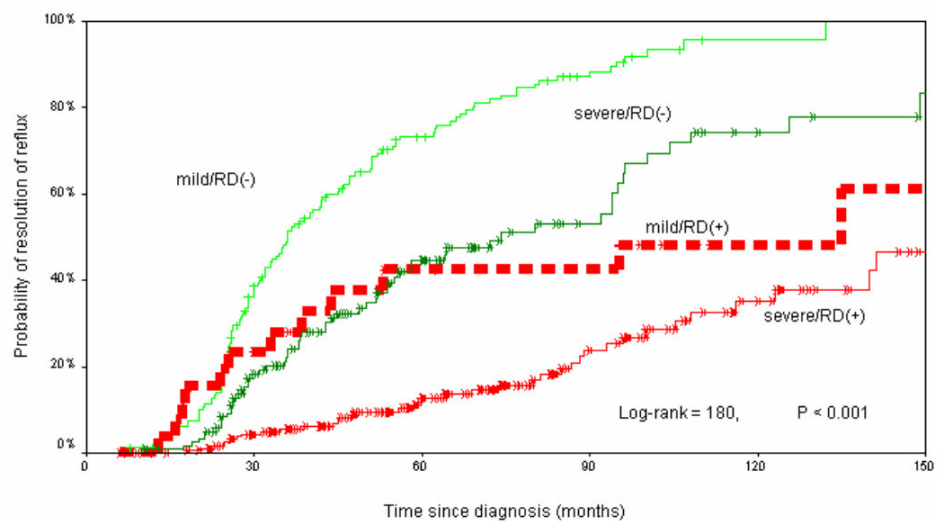
	<b>Coefficient</b>	<b>RR</b>	<b>CI95%</b>	<b>p</b>
Race (non-white)	0.378	1.5	1.1 – 1.9	0,009
VUR grade (I-II)	1.223	3.3	2.1 – 5.3	<0,001
Renal damage (absence)	1.208	3.3	2.4 – 4.5	<0,001
Dysfunctional voiding (Absence)	0.753	2.0	1.4 – 3.1	<0,001



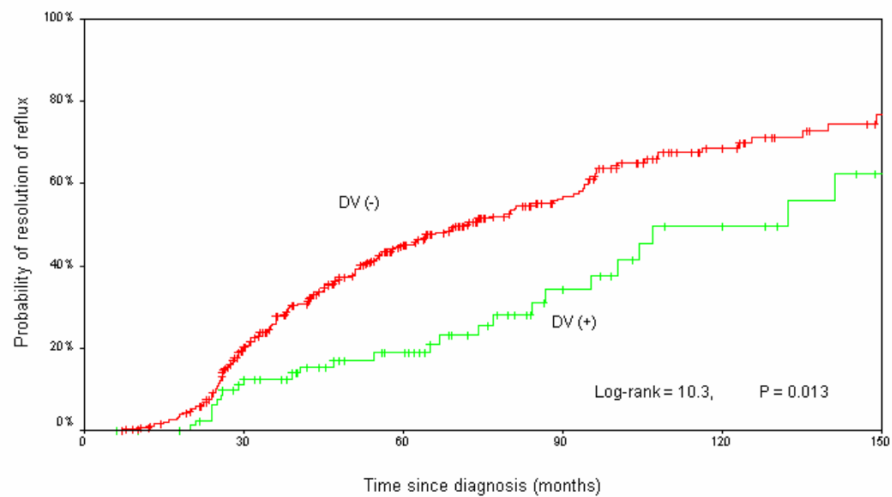
GRAFIC 6.2.1 - Kaplan-Meier survival curves showing the probability of reflux resolution according to race (white/non-white).



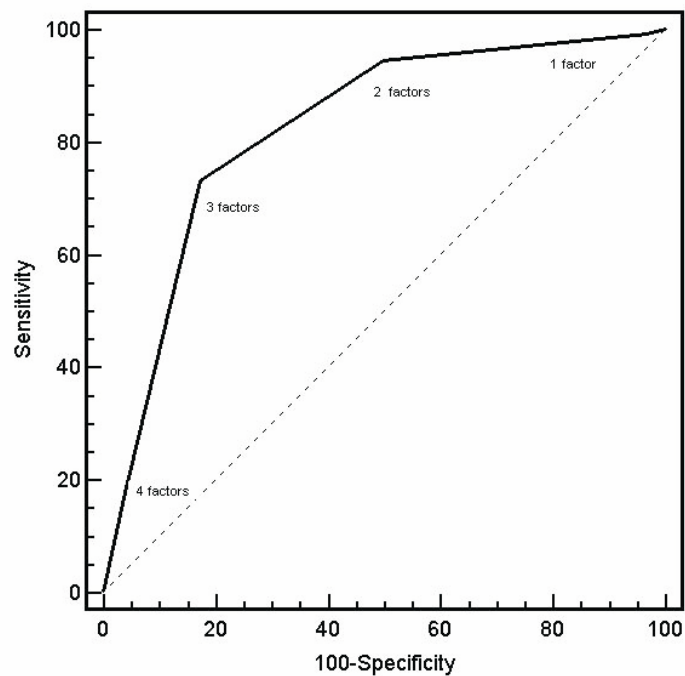
GRAFIC 6.2.2 - Kaplan-Meier survival curves showing the probability of reflux resolution according to grade (mild vs. moderate/severe).



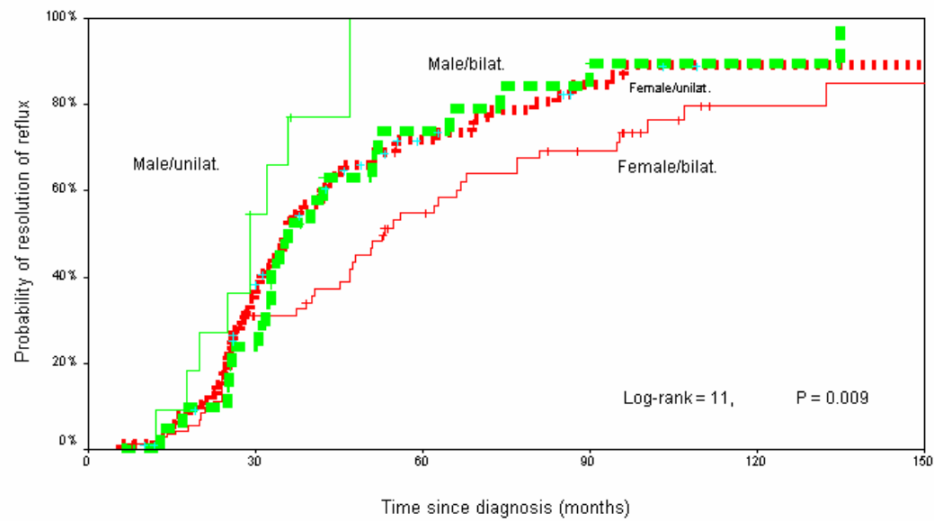
GRAFIC 6.2.3 - Kaplan-Meier survival curves showing the combined effect of severity of reflux and renal damage (RD) on reflux resolution.



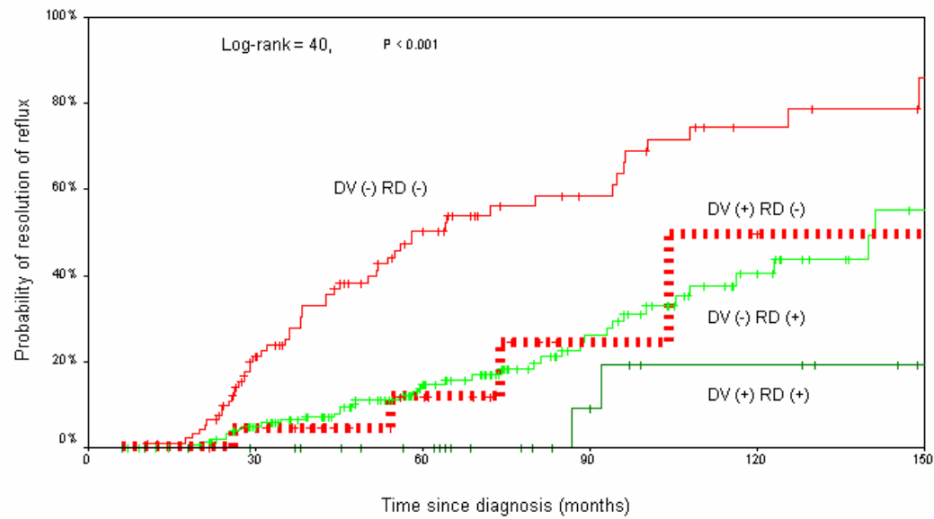
GRAFIC 6.2.4 - Kaplan-Meier survival curves showing the probability of reflux resolution according to dysfunctional voiding (DV) (present vs. absent).



GRAFIC 6.2.5 - The receiver operating characteristic curve (ROC) shows performance of Cox regression model for predicting VUR resolution.



GRAFIC 6.2.6 - Kaplan-Meier survival curves showing the combined effect of gender and laterality on mild reflux resolution.



GRAFIC 6.2.7 - Kaplan-Meier survival curves showing the combined effect of renal damage (RD) and dysfunctional voiding (DV) on moderate/severe reflux resolution.

6.3 *Gender and vesicoureteral reflux: a multivariate analysis.* Artigo aceito para publicação no *Pediatric Nephrology* (outubro de 2005)

José Maria Penido Silva<sup>1</sup>, Eduardo Araújo Oliveira<sup>1</sup>, Jose Silvério Santos Diniz<sup>1</sup>, Luís Sérgio Bahia Cardoso<sup>1</sup>, Renata Moura Vergara<sup>2</sup>, Mariana Affonso Vasconcelos<sup>2</sup>, Daniela Espírito Santo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Nephrourology Unit, <sup>2</sup>CNPq fellowship

Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

Correspondence\_✉

Eduardo Araújo de Oliveira

Rua Engenheiro Amaro Lanari 389 / 501

Belo Horizonte - Minas Gerais

Postal Code: 30310.580

E - mail : eduolive@medicina.ufmg.br

## **Abstract**

The aim of this retrospective cohort study was to describe the characteristics of patients with primary vesicoureteral reflux (VUR) with special attention to sex-specific differences. Between 1970 and 2004, 735 patients were diagnosed with VUR and were systematically followed in a single tertiary Renal Unit. The following variables were analyzed: race, age at diagnosis, clinical presentation, weight and height Z-score, unilateral/bilateral reflux, VUR grade, renal damage, severity of renal damage, constipation, and dysfunctional voiding. Comparison of proportion between genders was assessed by the chi-square test with Yates correction. The logistic regression model was applied to identify

independent variables associated with gender. A survival analysis was performed to evaluate VUR resolution. After adjustment, five variables remained independently associated with males at baseline: non-white race (OR = 1.98, 95%CI, 1.33 – 2.95,  $p = 0,001$ ), moderate/severe grade of reflux (OR = 2.16, 95%CI, 1.45 – 3.22,  $p < 0,001$ ), severe renal damage (OR = 1.60, 95%CI, 1.04 – 2.52,  $p = 0,04$ ), age at diagnosis < 24 months (OR = 1.79, 95%CI, 1.23 – 2.60,  $p = 0,002$ ), and antenatal clinical presentation (OR = 3.56, 95%CI, 1.91 – 6.63,  $p < 0,001$ ). Follow-up data were available for 684 patients (93%). Median follow-up time was 69 months (range 6 to 411 months). Females had a greater risk of UTI during follow-up than males (OR = 1.68, 95%CI, 1.18 – 2.38,  $p = 0,003$ ). There was no difference in progression to CRI between males (3,8%) and females (2,4%) during this period of follow-up (OR = 1.58, 95%CI, 0.59 – 4.15,  $p = 0,44$ ). Gender as an isolated variable is a poor predictor of clinical outcome in an unselected series of primary reflux. Although boys had a more severe pattern at baseline, girls had a greater risk of dysfunctional voiding and recurrent UTI during follow-up.

Key words: Vesicoureteral reflux. Gender. Reflux nephropathy. Urinary tract infection. Voiding dysfunction.

## **Introduction**

The well-known combination of primary vesicoureteral reflux (VUR) and urinary tract infection (UTI), predisposing to pyelonephritis, renal scarring, hypertension, and chronic renal disease, has been the basis for diagnostic and therapeutic procedures in the past 25 years.<sup>1</sup> A number of series of prenatally

detected VUR have added new perspectives to this setting, suggesting that there are two distinct patterns of VUR.<sup>2,5</sup> First, a group of infants, predominantly females with mild reflux and normal kidneys, and another group with severe reflux associated with kidney damage, almost exclusively a male disorder.

The recognition of VUR as a heterogeneous disease is the first step towards a tailored diagnostic and therapeutic approach. The clinical implication of identification of two main clinical pictures of VUR is that these groups probably have to be managed differently. Although previous studies of VUR detected in the investigation of UTI have already reported a preponderance of boys with severe reflux and generalized renal damage, this issue has not been explored in a specific study with adjustment for possible confounders.<sup>6,8</sup>

In the present retrospective cohort study, we analyzed the clinical features and outcome of 735 children and adolescents with primary VUR with the purpose to investigate sex-specific differences in a multivariate analysis.

## **Materials and methods**

The study group comprised 735 patients diagnosed with primary VUR who were followed at the Pediatric Nephrourology Unit of the University Hospital (UFMG, Belo Horizonte, Brazil) between 1970 and 2004. VUR associated with posterior urethral valves, ectopic ureterocele, neurogenic bladder, and other obstructive uropathies was excluded from the analysis. At entry, the diagnosis of VUR was made by conventional voiding cystourethrography (VCUG). Four patients were excluded from analysis because the initial exam was a direct isotope cystogram. Reflux grade was classified on first VCUG according to the system



proposed by the International Reflux Study Committee.<sup>9</sup> All children were maintained on antibiotic prophylaxis consisting of 1-2mg/kg trimethoprim or 1-2mg/kg nitrofurantoin as a single daily dose. After the initial investigation, patients were followed according to a systematic protocol described in detail in a preliminary report on our series.<sup>10</sup> Briefly, the clinical approach consisted of full physical examination including evaluation of growth and blood pressure performed at six-month intervals. Urine cultures were obtained during follow-up visits or during any febrile episodes. Recurrent UTI was defined as growth of at least 100,000 cfu/ml in urine obtained by bag or a mid-stream sample, with fever (38.0°C or more) or urinary symptoms. Plasma creatinine was determined at baseline and yearly thereafter. Glomerular filtration rate was estimated by the method of Schwartz *et al.*<sup>11</sup> Chronic renal failure (CRF) was defined as a glomerular filtration rate < 75ml/min/1.73m<sup>2</sup> body surface area in two consecutive exams. Blood pressure measurements were performed with a standard sphygmomanometer using a cuff of appropriate size as recommended by the Working Group of the National High Blood Pressure Education Program.<sup>12</sup> Reference values and definitions of normal blood pressure were based on the Second Task Force Report.<sup>13</sup>

Baseline and follow-up imaging consisted of conventional VCUG or a direct isotope cystogram at 2-year intervals during the first 48 months after diagnosis and at 3-year intervals thereafter. A DMSA scan and ultrasonography were performed at approximately the same intervals. For statistical analysis, VUR was classified as mild (grades I-II) and moderate/severe (grades III-V). For analysis, patients with bilateral reflux were categorized by the higher grade of reflux. Renal damage was ascertained at admission by <sup>99m</sup>Tc-DMSA in 553

patients (75,2%). Renal scarring in patients enrolled up to the mid-eighties was evaluated by excretory urography in 89 children (12,1%) or by ultrasonography in 93 patients (12,6%) because a DMSA scan was unavailable at that time in our Unit. Renal damage classification was qualitative according to the findings obtained in imaging studies and defined as normal (no alterations), mild (localized damage), moderate (two or more scars), and severe (contracted unit).

The following variables were analyzed: race, age at the diagnosis (cut-off point 24 months), clinical presentation (antenatal hydronephrosis/UTI), weight and height Z-score; unilateral/bilateral reflux, VUR grade (I-II/III-V), renal damage (absence/presence), constipation (absence/presence), and dysfunctional voiding (absence/presence voiding was defined by the presence of daytime incontinence, symptoms of urgency and frequency associated with). Dysfunctional voiding was investigated in 671 patients (91,2%) and constipation in 660 (89,8%). Dysfunctional sonography parameters including residual urine (greater than 20% of bladder capacity) and large bladder capacity (greater than twice the expected normal value for age).<sup>14</sup> Presence of dysfunctional voiding in patients enrolled up to 1990 was defined only by clinical history because comprehensive sonography was not available. When dysfunctional elimination syndrome was identified, specific treatment was instituted, including regular fluid intake, anticholinergic medication, behavioural medication program, and a combination of dietary manipulation, stool softeners, and laxatives for constipation.

The analysis was conducted in two steps. In the first step, a univariate analysis was performed by the chi-square test with Yates correction for comparison of proportions between males and females at baseline. For patients with bilateral reflux, only the unit with the higher grade of reflux was considered for

analysis. A logistic regression model was applied to identify variables that were independently associated with gender. Only those variables that were found to present different proportions between genders ( $p < 0,25$ ) were included in the regression model. Then, using a backward elimination strategy, those variables that retained a significant independent association ( $p < 0,05$ ) were included in the final model. Survival analysis was performed by the Kaplan-Meier method in order to evaluate reflux resolution<sup>15</sup> Differences between genders were assessed by the two-sided log rank test. *Odds ratio* (OR) and 95% confidence intervals (95%CI) were used for comparison of risk between genders. The Mann-Whitney test was used for comparison of continuous variables such as age at diagnosis, differential DMSA uptake, and renal function based on serum creatinine.

## **Results**

### **Baseline data**

A total of 735 patients were included in the analysis. Two hundred and eight were males (28,3%) and 527 were females (71,7%). There were 582 (79,2%) white patients and 153 non-white patients (20,8%). Twenty-three patients (3,1%) were admitted between 1970 and 1980, 141 (19,2%) between 1980 and 1990, and 571 (77,7%) after 1990. The mean age at diagnosis of reflux was 2.3 years (SD 1.6). Reflux was detected before two years of age in 439 children (59,7%). The clinical presentation was urinary tract infection in 681 children (92,6%), fetal hydronephrosis in 52 (7%), and familial screening in only two patients. VUR was bilateral in 381 (51,8%) patients, for a total of 1116 renal units. Renal damage was detected at admission in 319 patients (43,4%) and in 385 renal units (34,5%). The

main clinical and radiological characteristics and unadjusted univariate analysis are shown in TABLE 6.3.1. Six variables presented a significantly different distribution between genders: race, age at diagnosis, clinical presentation, renal damage, and severe renal damage. Non-white ethnicity was more frequent in males (27,4%) than in female patients (18,2%). One hundred and four male patients (69,2%) had a diagnosis of VUR before two years of age, whereas 55,9% (295/527) females had a diagnosis of VUR before 24 months of age. The median age at diagnosis was 11 months (range one month to 14 yr) for males and 20.9 months (range one – 14 yr) ( $p < 0,001$ ) for females. Males had more frequent (19,7%) prenatal identification of VUR than females (2%). Severe reflux (III-V) was more frequent in males (78,3%) than in females (60%). Renal damage at admission was more frequent in males (48%) than in females (39,8%). Severe renal damage was also more frequently in males (20,6%) than in females (13,0%). In 253 patients with unilateral reflux who underwent a DMSA scan at admission, differential uptake was significantly smaller in males than in females. The median was 38,5% (range 6% to 90%) for 68 males, as opposed to 46,2% (range 5% to 70%) for 179 females ( $p = 0,003$ ). Dysfunctional voiding was identified in 94 (19,1%) females and in only 20 males (11%). Constipation was also more frequently detected in female (16,5%) than in male patients (11,4%). In multivariate analysis, five variables remained independently associated with male patients: non-white, age at diagnosis  $< 24$  months, fetal presentation, grade of VUR, and severe renal damage (TABLE 6.3.2). The multivariate analysis was also performed excluding patients with prenatally detected VUR. Even after exclusion of these patients, age at diagnosis  $< 24$  months of age remained as a variable associated with males (TABLE 6.3.3).

### Follow-up data

Follow-up data were available for 684 patients (93%). One hundred and ninety four were males (28,4%) and 490 were females (71,6%). Sixteen males (7,7%) and 37 females (7%) were lost to follow-up. Median follow-up time was 69 months (range six to 411 months). A total of 382 (55,8%) patients were followed up for more than five years and 138 (20%) for more than 10 years. The median follow-up time for males and females was 65.2 months (range six - 412) and 71.6 months (range: nine - 290), respectively. There was no difference in median follow-up time between genders ( $p = 0,17$ ).

Of 684 patients, 60 (8,8%) were submitted to surgery (ureteral reimplantation in 44, nephrectomy in 10, and urinary diversion in six) and 624 (91,2%) were conservatively managed. The type of surgery according to the gender was as follows: ureteral reimplantation (19 boys and 25 girls), nephrectomy (5/5), and urinary diversion (4/2). Of 22 patients admitted between 1969 and 1979, 12 (54,5%) were submitted to surgery, whereas this proportion was 13,8% (19/137) for children admitted between 1980 and 1989 and 5,5% (29/525) for those admitted after 1999 ( $\chi^2 = 68.9$ ,  $p < 0,001$ ). Males were operated upon more frequently than females. Of 194 males, 28 (14,4%) were submitted to surgery, as opposed to only 32 (7%) of 458 females ( $\chi^2 = 10.8$ ,  $p = 0,001$ ).

Urinary tract infection occurred in 394 (57,6%) of 684 children during follow-up. As a whole, 519 (75,8%) patients presented less than three episodes of urinary infection during follow-up (including 290 patients who did not present any UTI). Patients admitted until 1989 had a greater risk of UTI than children enrolled between 1990 and 2004 (OR = 1.77, 95%CI, 1.20 – 2.62,  $p = 0,003$ ). This difference was independent of the time of follow-up (OR = 1.56, 95%CI, 1.06 – 2.3,

$p < 0,025$ ). There was no difference in occurrence of UTI between children operated upon (61%) and those conservatively managed (57%) ( $\chi^2 = 0.44$ ,  $p < 0,30$ ). Females had a greater risk of UTI during follow-up than males (OR = 1.68, 95%CI, 1.18 – 2.38,  $p = 0,003$ ).

During follow-up, 505 (80%) of 624 patients conservatively managed were submitted to serial VCUG. Of 505 patients evaluated, 250 (50%) presented resolution. There was no significant difference between genders in reflux resolution (GRÁF. 6.3.1).

Of 684 patients, 587 (85,8%) underwent renal imaging in order to reevaluate renal damage near the end of follow-up. The most frequent renal imaging was a DMSA scan in 385 patients, followed by renal ultrasonography in 184, and excretory urography in only 18 children. There was no significant difference in renal imaging between genders ( $\chi^2 = 1.1$ ,  $p = 0,57$ ). At the end of follow-up, there was no significant difference in presence of renal damage between genders. Renal damage was diagnosed in 86 of 162 males (53%) and in 191 of 425 females (44,9%) ( $\chi^2 = 2.80$ ,  $p = 0,09$ ). On the other hand, severe renal damage was more prevalent in males (26,5%) than in females (15%) ( $\chi^2 = 9.62$ ,  $p = 0,001$ ). Development of new scars was analyzed in 352 children submitted to at least two DMSA scans. New renal scars were detected in 18 patients (10 with bilateral reflux). The distribution of the grade of reflux in these patients was as follows: II (27,8%), III (38,8%), IV (27,8%), and V (5,6%). Fourteen (77,7%) of these 18 children presented recurrent UTI. Nine (50%) patients presented voiding dysfunction. The number of episodes of UTI ranged from two to five episodes. All new scars were classified as mild localized damage. Females had a greater risk of occurrence of new renal scars although the difference was not statistically

significant. Fourteen of 252 females (5,5%) and four of 100 males (4%) presented new renal scars (OR = 1.42, 95%IC = 0.42 – 5.22,  $p = 0,74$ ). Differential DMSA uptake was smaller in males than in females for 164 patients with unilateral reflux submitted to a DMSA scan at the end of follow-up. The median was 36% (range five to 56) for 37 males, as opposed to 46% (range 10 to 45) for 127 females ( $p = 0,03$ ).

At the end of follow-up, 21 (2,8%) patients developed chronic renal insufficiency (seven of them end-stage renal disease). Males had a greater risk of progression to CRF than females although the difference was not statistically significant (OR = 1.58, 95%CI, 0.59 – 4.15,  $p = 0,44$ ). Of 21 patients with CRI, three presented a contralateral hypoplastic kidney and two contralateral renal agenesis. Sixteen patients presented bilateral severe reflux with renal damage. Of 684 patients followed, 76 (11,1%) presented bilateral severe reflux or unilateral severe reflux with contralateral anomaly. In this subgroup, eight (22,8%) of 35 males and 13 (31,7%) of 41 females developed CRF. Twenty patients (2,7%) presented hypertension. There was also no difference in the development of hypertension between males (4,6%) and females (2,2%) (OR = 2.12, 95%CI, 0.79 – 5.61,  $p = 0,15$ ). At the end of follow-up, serum renal function was available for 595 (87%) of 684 patients. There was no difference in serum renal function between genders including those children with CRF. Serum urea ranged from 10 to 186mg/dl in males (median 27mg/dl) and from 10 to 291mg/dl in females (median 25mg/dl) ( $p = 0,06$ ). Serum creatinine ranged from 0,25 to 10mg/dl in males (median 0,60mg/dl) and from 0,20 to 14,0mg/dl in females (median 0,60mg/dl) ( $p = 0,86$ ). The estimated median glomerular filtration rate was

119ml/min/1,73m<sup>2</sup> (range eight to 226) for males and 127ml/min/1,73 m<sup>2</sup> for females (range 7 to 258) (p = 0,14).

A total of 138 patients (40 males) were followed for more than 10 years. Serum renal function was available for 126 (91,3%) patients. There was no difference in serum renal function between genders. Serum creatinine ranged from 0,4 to 10mg/dl in males (median 0,80mg/dl) and from 0,30 to 14,0mg/dl in females (median 0,70mg/dl) (p = 0,23). The estimated median glomerular filtration rate was 120,5ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (range 11 to 192) for males and 125,5ml/min/1,73m<sup>2</sup> for females (range 7 to 223) (p = 0,79).

## **Discussion**

In this retrospective cohort study we explored possible differences between genders in an unselect pediatric population with primary VUR. Our findings confirmed that at baseline males presented more severe reflux with a greater prevalence of generalized renal damage. However, in our series this difference apparently did not influence the clinical outcome. We are aware of several limitations associated with the retrospective design of our study. The possible main weakness is the limited control over the measurements of variables included in the analysis. For example, the importance of dysfunctional voiding in the clinical course of VUR was fully recognized only after the 90s. Thus, this information for patients enrolled in the 80s was basically ascertained by clinical history and may have been underestimated in these children. Because of the great span of time there were inevitable inconsistencies in the approach to the patients through the decades. Nevertheless, some features of the study may increase the



strength of our findings such as the size of our sample, management by the same medical team, and length of follow-up.

Previous cohort studies of primary VUR before the antenatal diagnosis era had already shown a preponderance of boys with severe reflux and generalized renal damage.<sup>6,7</sup> In a cohort study of children with UTI and VUR, Goldraich *et al.*<sup>8</sup> reported that the diagnosis of reflux was made significantly earlier in boys and that boys presented a greater prevalence of severe renal damage independent of grade of reflux. In a review article, Risdon<sup>16</sup> called attention to pathogenic factors involved in reflux nephropathy and suggested that at least two main mechanisms operate: acquired segmental scarring due to intrarenal reflux and congenital maldevelopment (renal dysplasia). Data from series of VUR detected in investigation of fetal hydronephrosis have supported this evidence.<sup>17,18,19,20</sup> In the larger published series, Yeung *et al.*<sup>3</sup> have shown a significantly greater prevalence of abnormal kidneys in males (40%) than in females (12%). Generalized kidney damage affected 5% of females units compared with 28% of males units. Most of the severely affected kidneys had no exposure to UTI (85%). In a multicenter retrospective study in Japan, Nakai *et al.*<sup>21</sup> demonstrated in a cohort of infants with primary VUR a 42% prevalence of diffuse parenchymal lesion in males, whereas in females the percentage was 25%. On the other hand, the prevalence of focal parenchymal lesion was almost similar in males (30%) and females (27%). In our unselected pediatric population, after adjustment by covariates there was an association between males and moderate/severe reflux and severe renal damage. In addition, VUR was detected earlier in boys and boys were diagnosed more frequently by investigation of fetal pelvic dilatation. Of note, in our analysis after adjustment by logistic regression,

both higher grades of reflux and severe renal damage remained associated with males in the multivariate model. These findings suggest that, although severe reflux and renal damage are highly associated, the presence of a greater proportion of shrunken kidneys in males is independent of the grade of reflux. Taken together, these data show that prenatal diagnosis of sterile reflux has called attention to a fact that was seldom considered previously, or, that primary VUR is a heterogeneous disease, unlikely to be a single nosological entity, and should be regarded as a marker for generalized disease of the whole urinary tract. This includes being born with renal dysplasia, altered urinary bladder contractility or function, and a predisposition to urine infection which is not cured when VUR regresses or is surgically corrected.<sup>1</sup>

In the medium-long-term follow-up the clinical outcome of primary VUR was relatively benign in our series. As a whole, the prevalence of CRF was 2,8% and the prevalence of hypertension was 2,7%. The decline of renal function occurred in those patients with severe bilateral renal damage or in those children with contralateral renal dysplasia/hypoplasia. These conditions were congenitally determined and probably the management of primary VUR could scarcely contribute to improving the prognosis of these patients. Our prevalence of CRF may have been slightly underestimated because of the medium-term time of follow-up. In the study of Smellie *et al.*<sup>22</sup> with a longer follow-up (10-41 years), over 90% of a cohort of 226 adults who had primary VUR were clinically well and normotensive, although 38% had renal scarring and 30% had severe reflux at admission. In our study, there was no significant difference between boys and girls in the occurrence of hypertension and decline of renal function, although a greater proportion of boys presented an adverse outcome. Similarly, Smellie *et al.*<sup>22</sup> have

shown a prevalence of 2,6% (6/226) of abnormal plasma creatinine in 226 patients. In their series, two (5,4%) of 37 males and four (2,1%) of 189 females already presented raised plasma creatinine during childhood. The renal function of 162 of these patients was evaluated in adult life and nine presented abnormal plasma creatinine (three males and six females). These findings confirm CRF as a rare complication of primary VUR. On the other hand, probably because of its high incidence, VUR has been identified as the principal cause of CRF in children. It is noteworthy that data from a population-based multicenter registry of children with CRF born after 1975 (Italkid registry) have demonstrated a striking prevalence of males with VUR as the main cause of renal failure.<sup>23</sup> Of 1197 patients enrolled, 284 (25,7%) were affected by primary reflux and 220 (77,5%) of them were males. In addition, this registry has also shown a combination of earlier diagnosis and severe reflux in males. We agree with the authors that the remarkable underrepresentation of females in the Italkid registry can be attributed in part to the more widespread and aggressive treatment of VUR and UTIs over the last 30 years. Thus, probably new registries such as Italkid better reflect the current morbidity of primary reflux. Also, it cannot be excluded that the subgroup of males with congenital renal damage accounts for the apparent absence of an effect of management of VUR over the last 30 years on the incidence of ESRD attributable to reflux nephropathy.<sup>24</sup> Taken together, these data suggest that males have a greater risk of renal failure than females. Probably, the absence of statistical significance in the comparison of risk of CRF in our series was due to the small number of patients with impairment of renal function. However, in registries of CRF in which data from many centres were pooled together, such as the Italkid project, this difference in risk became evident.

In spite of the use of prophylactic antibiotics or of a surgical approach, 57,6% of the children had breakthrough UTIs during follow-up and females had a greater risk of UTI than males. As expected, dysfunctional voiding and constipation were also found more frequently in girls. These clinical features may account in part for the preponderance of urinary infections in females.<sup>25,26</sup> Goldraich *et al.*<sup>8</sup> reported an incidence of breakthrough UTIs in 87 (43%) of 202 children managed conservatively and followed for a mean time of 68.7 months. Breakthrough UTI was significantly more common in girls (47%) than in boys (28%). In the International Reflux Study in Children, UTI developed during the first 5-year follow-up period in 59 patients (38%) in the medical group and in 59 (39%) in the surgical group but the incidence of pyelonephritis was higher in the medical group (21%) than in the surgical group (10%).<sup>27</sup> Sjostrom *et al.*<sup>28</sup> reported a cohort of infants with severe reflux and showed that half the children had breakthrough UTIs during follow-up. Interestingly, they found a strong correlation between recurrent infections, bladder dysfunction, and no resolution of the reflux. Therefore, a probable explanation for the high incidence of recurrent urinary infections in our series is a combination of many factors. Interestingly, patients admitted until the end of the 1980 decade had a greater risk of UTI than children with a diagnosis of VUR after 1990. Possibly, this fact reflects an improvement in our understanding of the risk factors for UTI in this population, especially the recognition and treatment of voiding dysfunction and constipation. However, it is important to point out that the issue of compliance with medical treatment has been scarcely studied and may account for occasional failure of long-term prophylactic antibiotic programmes.<sup>29</sup>

The possible main clinical implication of our study is that as an isolated variable gender is a poor predictor of clinical outcome in an unselected series of primary VUR. Although boys had a more severe pattern at baseline, girls had a greater risk of recurrent UTI and dysfunctional voiding during follow-up. Consequently, new strategies for the management of VUR will require developing predictive risk models of adverse outcome including several variables such as gender, age at diagnosis, severity of reflux, severity of renal damage, laterality, dysfunctional voiding, and associated renal and urologic abnormalities.

### **Acknowledgements**

This study was partially supported by CNPq (Brazilian National Research Council), Pró-Reitoria de Pesquisa (UFMG), and FAPEMIG. RMV and MAV were recipient of CNPq fellowship.

### **References**

1. Fanos V, Cataldi L (2004) Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 364: 1720-1722.
2. Anderson PA, Rickwood AM (1991) Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol* 67: 267-271.
3. Burge DM, Griffiths MD, Malone PS *et al.* (1992) Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative postnatal management. *J Urol* 148: 1743-1745.
4. Scott JE (1993) Fetal ureteric reflux: a follow-up study. *Br J Urol* 71: 481-483.
5. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK *et al.* (1997) The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 80: 319-327.

6. Rolleston GL, Shannon FT, Utley WL (1970) Relationship of infantile vesicoureteric reflux to renal damage. *Br Med J* 1(694): 460-463.
7. Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand IC, Prescod N (1975) Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl* 4: S65-S72.
8. Goldraich NP, Goldraich IH (1992) Followup of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 148: 1688-1692.
9. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV *et al.* (1985) International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 15: 105-109.
10. Silva JM, Diniz JS, Oliveira EA *et al.* (2003) Features of primary vesicoureteral reflux and renal damage in children at a single institution in Brazil from 1969 to 1999. *Int Urol Nephrol* 35: 161-168.
11. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A (1987) The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 34: 571-590.
12. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children (1987) Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics* 79: 1-25.
13. Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents (1996) A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 98: 649 - 657.
14. Filgueiras MF, Lima EM, Sanchez TM *et al.* (2003) Bladder dysfunction: diagnosis with dynamic US. *Radiology* 227: 340-344.
15. Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Statist Ass* 53: 457-481.
16. Risdon RA (1993) The small scarred kidney in childhood. *Pediatr Nephrol* 7: 361-364.
17. Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD (1990) Reflux nephropathy secondary to intrauterine vesicoureteric reflux. *J Pediatr Surg* 25: 387-390.
18. Oliveira EA, Diniz JS, Silva JM *et al.* (1998) Features of primary vesicoureteric reflux detected by investigation of fetal hydronephrosis. *Int Urol Nephrol* 30: 535-541.
19. Nguyen HT, Bauer SB, Peters CA *et al.* (2000) 99m Technetium dimercapto-succinic acid renal scintigraphy abnormalities in infants with sterile high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 164: 1674-1678.

20. Lama G, Russo M, De Rosa E *et al.* (2000) Primary vesicoureteric reflux and renal damage in the first year of life. *Pediatr Nephrol* 15: 205-210.
21. Nakai H, Kakizaki H, Konda R *et al.* (2003) Clinical characteristics of primary vesicoureteral reflux in infants: multicenter retrospective study in Japan. *J Urol* 169: 309-312.
22. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ *et al.* (1998) Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 12: 727-736.
23. Marra G, Opezzo C, Ardissino G *et al.* (2004) Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from the ItalKid Project. *J Pediatr* 144: 677-681.
24. Craig JC, Irwig LM, Knight JF *et al.* (2000) Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? *Pediatrics* 105: 1236-1241.
25. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR (1998) The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* 160: 1019-1022.
26. Chen JJ, Mao W, Homayoon K *et al.* (2004) A multivariate analysis of dysfunctional elimination syndrome, and its relationships with gender, urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 171: 1907-1910.
27. Jodal U, Koskimies O, Hanson E *et al.* (1992) Infection pattern in children with vesicoureteral reflux randomly allocated to operation or long-term antibacterial prophylaxis. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 148: 1650-1652.
28. Sjostrom S, Sillen U, Bachelard M *et al.* (2004) Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 172: 694-698.
29. Verrier Jones K (1996) Vesico-ureteric reflux: a medical perspective on management. *Pediatr Nephrol* 10: 795-797.

TABLE 6.3.1  
Univariate analysis of baseline characteristics according to gender

	<b>Males n = 208</b>	<b>Females n = 527</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>P</b>
<b>Clinical features</b>				
Race				
Non-white	57	96		
White	151	431	7.63	0,004
Age diagnosis				
< 24 months	144	295		
> 24 months	64	232	10.9	0,001
Presentation				
Fetal	41	11		
UTI	166	515	70.7	<0,001
Weight Z score				
< -2.0	24	54		
> -2.0	183	472	0.27	0,34
Height Z score				
< -2.0	23	40		
> -2.0	178	479	2.5	0,07
Dysfunctional voiding				
Present	20	94		
Absent	161	396	6.20	0,07
Constipation				
Present	21	79		
Absent	163	397	2.71	0,06
<b>Reflux features</b>				
Laterality				
Unilateral	97	257		
Bilateral	111	270	0.27	0,33
Grade				
Mild (I/II)	45	210		
Moderate/Severe (III-V)	163	317	21.8	<0,001
Renal damage method				
DMSA scan	160			
Urography	27	393	1.80	0,40
Ultrasonography	21	62		
Renal damage		72		
Present	100			
Absent	108	210	3.81	0,05
Severe renal damage		317		
Present	43			
Absent	165	69	6.06	0,013
		458		



TABLE 6.3.2

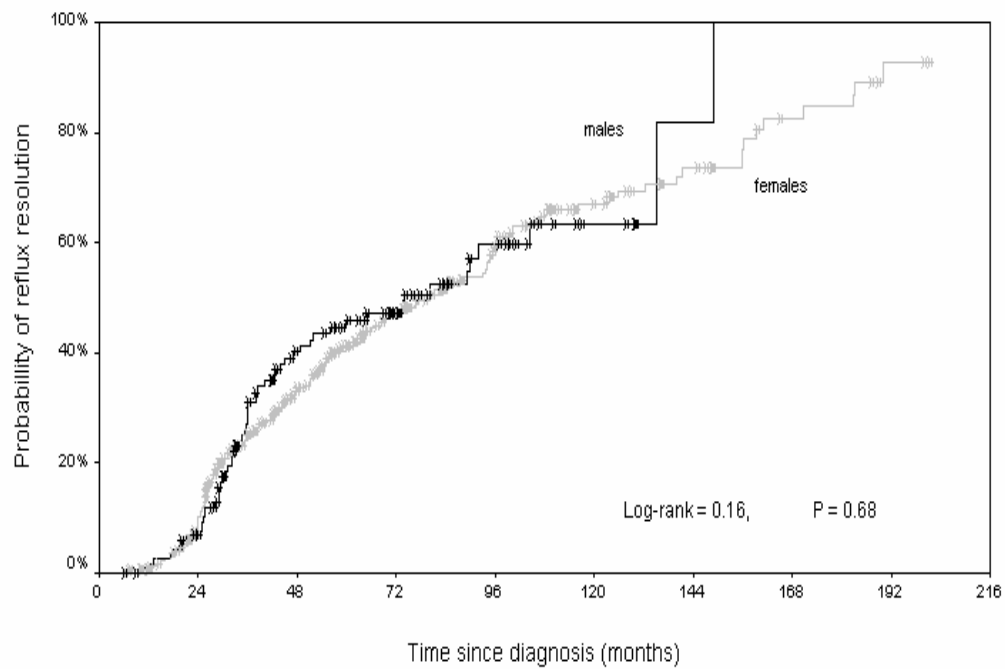
Factors associated with male patients with primary VUR after adjustment by regression logistic model (n = 735)

	<b>Coefficient</b>	<b>OR</b>	<b>CI95%</b>	<b>p</b>
Race (non-white)	0.685	1.98	1.33 – 2.95	0,001
VUR grade (III-V)	0.773	2.16	1.45 – 3.22	<0,001
Severe renal damage (presence)	0.473	1.60	1.04 – 2.52	0,04
Age at diagnosis (< 24 m)	0.585	1.79	1.23 – 2.60	0,002
Presentation (fetal)	1.271	3.56	1.91 – 6.63	<0,001

TABLE 6.3.3

Factors associated with male patients with primary VUR identified by UTI after adjustment by regression logistic model (n = 683)

	<b>Coefficient</b>	<b>OR</b>	<b>CI95%</b>	<b>p</b>
Race (non-white)	0.700	2.01	1.32 – 3.05	0,001
VUR grade (III-V)	0.717	2.04	1.35 – 3.09	0,001
Severe renal damage (presence)	0.518	1.68	1.05 – 2.70	0,03
Age at diagnosis (< 24 m)	0.457	1.58	1.09 – 2.30	0,017



GRAFIC 6.3.1 Kaplan-Meier survival curves showing the probability of reflux resolution according to gender.

6.4 *Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux*. Artigo publicado no *Pediatric Nephrology* (v.21,p.86-91,2006)

José Maria Penido Silva<sup>1</sup>, Eduardo Araújo Oliveira<sup>1</sup>, José Silvério Santos Diniz<sup>1</sup>, Maria Cândida Ferrarez Bouzada<sup>3</sup>, Renata Moura Vergara<sup>3</sup>, Bárbara Caldeira Souza<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Paediatric Nephrourology Unit, <sup>2</sup>Neonatology Unit, <sup>3</sup>CNPq fellowship, <sup>4</sup>FAPEMIG fellowship

Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais  
Belo Horizonte, MG, Brazil

Correspondence\_✉  
Eduardo Araújo Oliveira  
Rua Engenheiro Amaro Lanari 389 / 501  
Belo Horizonte - Minas Gerais  
Postal Code: 30.310.580  
E - mail : eduolive@medicina.ufmg.br

## **Abstract**

The purpose of this study was to report the clinical course of medium-long-term follow-up of children with prenatally detected vesicoureteral reflux (VUR). Between 1986 and 2004, 53 (41 males) children with VUR detected by investigation of prenatal hydronephrosis were followed up for a mean time of 66 months (range: six to 200 months). Newborns were investigated by ultrasound, voiding cystourethrogram (VCUG) and DMSA scan. Follow-up clinical visits were

performed at six-month intervals. After 24 months patients were investigated by conventional VCUG or direct isotope cystogram. Survival analysis was performed in order to evaluate the resolution of the reflux. Differences between subgroups (mild *versus* moderate/severe reflux) were assessed by the two-sided log rank test. Thirty (58%) infants presented bilateral VUR, for a total of 83 renal units. There was a predominance of severe reflux (54%). Renal damage was detected in 33,7% units on first renal scan. There was a significant correlation between severe reflux and renal damage scars (RR = 3.4, 95%CI, 1.4 – 8, p = 0,002). Forty-seven patients were treated with continuous prophylaxis. One patient developed systolic hypertension. Urinary tract infection occurred in 12 (25%) children conservatively managed. VUR resolution was evaluated in 56 renal units. Spontaneous resolution was observed in 25 units (45%). At 48 months after diagnosis, 75% of the cases of mild reflux (I-III) and 37% of severe reflux (IV-V) had resolved (Log-rank, 5.6, p = 0,017). There was an improvement of nutritional parameters between admission and the end of follow-up. In conclusion, the clinical course of prenatally detected VUR followed up on a medium-long-term basis is relatively benign. Our study corroborates the results obtained in other series of infants with reflux that emphasized the heterogeneity of this disorder.

Key words: Vesicoureteral reflux. Fetal hydronephrosis. Reflux nephropathy. Urinary tract infection.

## Introduction

Prenatal ultrasonography has resulted in an increase in the number of infants detected with significant asymptomatic uropathy, allowing treatment before the potential consequences of urinary tract infection (UTI). Although most cases of antenatal hydronephrosis are due to renal pelvic dilatation with partial or total obstruction, vesicoureteral reflux (VUR) is a common cause occurring in 10% to 15%.<sup>1,2</sup>

The presenting features of prenatally detected VUR differ from those detected later in life, usually after urinary tract infection. In infants, there is a preponderance of males and a prevalence of dilated upper urinary tract with severe reflux.<sup>3</sup> In addition, several studies have shown that 20% to 30% of infants, most of them males, with dilating reflux presented a generalized small kidney with decreased renal function without a previous history of UTI.<sup>3,4,5,6,7,8</sup> On the other hand, in older groups there is a preponderance of females with mild to moderate reflux and localized scars.<sup>9</sup> The recognition of VUR as a heterogeneous disease and a marker for generalized disease of the whole urinary tract, which includes being born with renal dysplasia and predisposition to urine infection, is a first step towards a tailored diagnostic and therapeutic approach.<sup>10</sup> Recently, cohort studies of prenatally detected VUR have shown that clinical management is effective in the majority of cases, with a low urinary tract infection rate, normal renal growth, and no somatic growth retardation or hypertension.<sup>11,12</sup> In order to contribute to knowledge about the clinical course of prenatally detected primary VUR we present here a series of cases followed on a medium-long-term basis.

## Patients and methods

The present retrospective cohort study was conducted on 53 patients diagnosed with antenatal hydronephrosis and primary VUR who were referred to the Pediatric Nephrourology Unit (Hospital das Clínicas-UFMG, Belo Horizonte, Brazil) between January 1986 and May 2004. For neonates born at our institution antibiotic prophylaxis was started on the first day of life using cephalexin at doses of 100mg/day. All neonates were then investigated by ultrasound and voiding cystourethrography at the end of the first week of life or as soon as possible after referral.<sup>13</sup> When VUR was diagnosed, long-term prophylaxis was maintained and renal damage was investigated by renal scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-DMSA after the two months of life. Starting at two months of age the drug used for chemoprophylaxis was nitrofurantoin (1-2mg/kg/day) or trimethoprim (1-2mg/kg/day). The clinical approach consisted of full physical examination including evaluation of growth and blood pressure performed at six-month intervals during the first two years of life and yearly thereafter. Urine cultures were obtained during follow-up visits or during any febrile episode. Recurrent UTI was defined as growth of at least 100,000 cfu/ml in urine obtained by bag or a mid-stream sample, with fever (38.0C or more) or urinary symptoms. Plasma creatinine was determined on the occasion of the postnatal examination and yearly thereafter. Glomerular filtration rate was estimated by the method of Schwartz *et al.*<sup>14</sup> Blood pressure measurements were performed with a standard sphygmomanometer using a cuff of appropriate size as recommended by the Working Group of the National High Blood Pressure Education Program.<sup>15</sup> Reference values and definitions of normal blood pressure were based on the Second Task Force Report.<sup>16</sup>

VUR units were classified according to the International Reflux Study Committee.<sup>17</sup> For statistical analysis, VUR was classified as mild/moderate (grades I-III) and severe (grades IV-V). Renal damage classification was qualitative according to the findings obtained with <sup>99m</sup>Tc-DMSA and defined as normal (no alterations), mild (localized damage), moderate (two or more scars), and severe (contracted unit). After 24 months patients were investigated by a conventional voiding cystourethrogram (VCUG) or by a direct isotope cystogram. The criterion for resolution of the reflux was its absence in a single exam. When reflux persisted, subsequent exams were performed at three-year intervals.

Survival analyses were performed by the Kaplan-Meier method in order to evaluate reflux resolution. Differences between subgroups (mild vs. moderate/severe reflux) were assessed by the two-sided log rank test. The Chi-square test with Yates correction was used for the comparison of proportions. For patients with bilateral reflux, only the unit with the higher grade of reflux was considered for analysis. Relative risk (RR) and 95% confidence intervals (95%CI) were used for group comparison. The paired two-sample *t* test was used for comparison of continuous variables (nutritional parameters at admission and at the end of follow-up).

The study was approved by the Ethics Committee of UFMG and informed consent was obtained from the parents or persons responsible.

## **Results**

A total of 53 children were included in the analysis. Forty-one were males (77,4%) and 12 (22,6%) were females. There was a predominance of white

patients (77,5%). The mean age at admission was two months (one-18 months). Seven infants were referred late, after six months of life, in spite of an antenatal diagnosis of pelvic dilatation. Four of them had urinary tract infection before admission. In the laboratory evaluation at admission, serum renal function was within the normal limits for the age. Serum urea ranged from 10 to 44mg/dl (mean, 23,8mg/dl, SD, 10) and serum creatinine ranged from 0,2 to 0,8mg/dl (mean 0,46mg /dl, SD, 0.16). The mean estimated glomerular filtration rate was 75ml/min (range 28 to 172, SD, 28). The mean weight-for-age Z score was -0.32 (range -2.33 to +2.93, SD 1.1). Ten infants presented with a weight-for-age Z score of less than -1.29 (19%) and five presented a Z score of less than -1.89 (9,5%). The mean height-for-age Z score was -0.41 (range -4.43 to +1.93, SD 1.2). Eleven infants presented with a height-for-age Z score of less than -1.29 (20.8%) and seven with a Z score of less than -1.89 (13%).

Thirty (56,6%) presented bilateral VUR, for a total of 83 renal units. Six patients (11%) presented duplex systems. The distribution of reflux is presented in TABLE 6.4.1. Severe reflux (IV/V) was more frequent in males (68.3%) than in females (50%) but the difference was not significant ( $X^2 = 1.3$ ,  $p = 0,20$ ).

On the first DMSA renal scan, renal damage was detected in 27 (33,7%) of the 80 units evaluated (TABLE 6.4.1). The distribution of severity of renal damage was as follows: normal, 53 units (66%); mild, eight (10%), moderate, nine (11%), and severe, 10 (13%). There was a significant correlation between severe reflux and the presence of renal damage. Of the 34 patients with severe reflux, 20 (58,8%) presented renal damage, whereas only three (15,8%) of 19 units of patients with mild/moderate reflux presented scars ( $X^2 = 9.2$ ,  $p = 0,002$ ). GRAF. 6.4.1 illustrates the association between grade of reflux and renal damage. The



prevalence of renal damage according to grade of VUR was: I (0%), II (11%), III (16%), IV (32%), and V (65%). There was a slightly higher prevalence of renal damage in males although without significance. Damage occurred in 19 (46,3%) of 41 males and in four (33,3%) of 12 females ( $X^2 = 0.64$ ,  $p = 0,32$ ). There was no difference in renal damage at entry between children referred before or after six months of age ( $X^2 = 0.05$ ,  $p = 0,54$ ).

### **Clinical course**

Mean follow-up time was 66 months (SD, 49, range six to 200 months) for 51 (96%) patients. A total of 39 (76%) patients were followed up for more than two years and 24 (47%) for more than five years. Two patients were lost to follow-up. Forty-seven patients (89%) were treated with continuous low dose antibiotic prophylaxis. Six patients (11%) were submitted to surgical procedures: two with bilateral grade V VUR (neonatal diversions), two with unilateral grade V VUR with repeated UTI (ureteral reimplantation), one with a unilateral grade V contracted renal unit (nephrectomy), and one with duplex system, renal dysplasia and UTI (heminephrectomy). Urinary tract infection during follow-up occurred in 12 (25%) of 47 children conservatively managed and in three submitted to surgery. Seven patients presented one UTI episode and four presented two episodes. There was no association between urinary tract infection and gender ( $X^2 = 0.07$ ,  $p = 0,67$ ), grade of VUR ( $X^2 = 0.08$ ,  $p = 0,89$ ), and presence of renal damage at admission ( $X^2 = 0.05$ ,  $p = 0,92$ ). There was no difference in occurrence of UTI between children referred before or after 6 months of age ( $X^2 = 0.45$ ,  $p = 0,37$ ).

At the end of follow-up, VUR resolution was evaluated in 40 patients (56 renal units) submitted to conservative management. Spontaneous resolution of VUR was observed in 15 (37,5%) patients and in 25 units (45%). GRAF. 6.4.2 illustrates the survival analysis curve for spontaneous resolution of VUR. There was an association between VUR grade and time of resolution (Log-rank, 5.6,  $p = 0,017$ ). At 48 months after diagnosis, 75% of cases of mild reflux (I-III) and 37% of severe reflux (IV-V) had resolved.

Forty-five renal units were evaluated for damage at the end of follow-up. Renal damage was detected in 14 (31%) of the 45 units evaluated. The distribution of severity of renal damage was as follows: normal, 31 units (69%), mild, three (6,6%), moderate, three (6,6%), and severe, eight (18%). There was no occurrence of new scars in refluxing renal units.

In the laboratory evaluation at the end of the follow-up, serum renal function remained within the normal limits for age. Serum urea ranged from 17 to 45mg/dl (mean, 26mg/dl, SD, 7) and serum creatinine ranged from 0,2 to 1,2mg/dl (mean 0,53mg /dl, SD, 0.22). The mean estimated glomerular filtration rate was 128,5ml/min (range 55 to 179, SD, 32). The upper limit of creatinine was observed in a 16-year-old male patient with bilateral severe reflux with an estimated glomerular filtration rate of 105ml/min. This patient underwent temporary cutaneous ureterostomy and subsequently ureteral reimplantation during the first year of life. There was no UTI during follow-up. He developed systolic hypertension (systolic blood pressure of 145mmHg and diastolic pressure of 75mmHg at the last visit to the outpatient clinic). The initial DMSA scan showed severe bilateral renal damage and a follow-up DMSA showed the same pattern by

the age of 12 years. Sonographic control demonstrated bilateral renal scars but with maximum renal longitudinal diameters within the normal limits for age.

There was an improvement of nutritional parameters evaluated in 50 children at the end of follow-up. The mean weight-for-age Z score was +0.19 (range -2.70 to +2.53, SD 1). The mean height-for-age Z score was +0.24 (range -2.81 to +2.50, SD 1.1). Only five children presented with weight-for-age and height-for-age Z scores of less than -1.29 (10%). There was a significant difference between mean weight-for-age Z score at admission and at the end of follow-up ( $t = -3.4$ ,  $p = 0,001$ ). This difference was also observed for height-for-age Z score ( $t = -3.7$ ,  $p = 0,001$ ).

## **Discussion**

We reported a retrospective cohort study of infants with prenatally detected primary VUR. There was a preponderance of males (77,5%) and higher reflux grades (III-V, 83%). Overall, 34% of the units presented renal damage at admission. The well-known combination of VUR and urinary tract infection (UTI), predisposing to pyelonephritis, renal scarring, hypertension, and chronic renal disease, was the basis for diagnostic and therapeutic procedures in the past 25 years. The surgical goal of treatment was the ureterovesical junction. A number of series of prenatally detected VUR have been reported in the last 15 years.<sup>3,4,6,18,19,20,21,22</sup> Data from these series have shown that reflux identified by investigation of fetal hydronephrosis predominates in males with bilateral moderate to severe reflux. An important finding of these studies is that many infants presented renal damage at initial evaluation before UTI occurred.<sup>22</sup> In our

series, of 80 refluxing renal units evaluated by DMSA scan, 27 (34%) presented damage. Severe renal damage (contracted renal unit) was observed in ten units (15%) with a higher grade of reflux (GRAF. 6.4.1). Anderson and Rickwood<sup>6</sup> also demonstrated an association between reflux grade and presence and severity of renal damage. In the larger published series, Yeung *et al.*<sup>6</sup> showed a 33% prevalence (78/236 units) of renal abnormalities. Similarly, they found a strong association between severe reflux and renal damage. On the other hand, in contrast to our findings, Yeung *et al.*<sup>3</sup> detected a significantly higher prevalence of abnormal kidneys in male units. However, our smaller sample probably can explain the absence of significance in our series. Male infants with VUR grade V and severe renal damage have been considered to be a subgroup within primary VUR patients. In our series 91% (21/23) of VUR grade V and 70% (7/10) with severe renal damage occurred in male renal units. This fact has become clearer after the advent of prenatal diagnosis of sterile neonatal reflux. Nevertheless, many previous studies of VUR detected in the investigation of UTI have already reported a preponderance of boys with severe reflux and generalized renal damage.<sup>23,24</sup> The generalized type of renal damage with small kidneys and smooth outline associated with severe reflux in male infants before UTI indicate a congenital maldevelopment origin. Histological studies have identified congenital renal diseases consisting of renal hypoplasia and renal dysplasia with primitive ducts in nephrectomy specimens from patients with unilateral VUR.<sup>25,26</sup> The etiology of this renal damage is unknown although many hypotheses have been raised to explain these findings. Mackie and Stephens<sup>27</sup> proposed the “ureteric bud theory” in which VUR and associated renal dysplasia may represent separate expressions of a malformed urinary tract. Transient obstruction of the male urethra

during embryological development is an attractive hypothesis to explain the predominance of boys with severe reflux and renal dysplasia.<sup>28,29,30</sup> Urodynamic findings of detrusor hypercontractility and increased bladder wall thickness in infants with gross reflux partially support this hypothesis.<sup>3,31</sup> However, these theories do not account for infants of both genders with gross reflux and normal kidneys. Taken together, these findings suggest that males with severe bilateral reflux and associated renal dysplasia possibly represent an extreme point in the spectrum of classic primary VUR. Some authors have hypothesized the role of mutations of unknown genes with incomplete penetrance and predominant expression in these infants.<sup>32</sup> An early recognition of this condition is essential to plan a rational and tailored management of these infants.

After a median follow-up time of 66 months, spontaneous resolution of conservatively managed VUR was observed in 25 (45%) of 56 units in our series. The outcome of prenatally detected VUR has been little studied. Farhat *et al.*<sup>22</sup> reported a resolution rate of 46% for 34 units (grades III to V) by age 20 months. Yeung *et al.*<sup>3</sup> reported that 70% of the cases of mild reflux and 43% of the cases of severe reflux resolved by 15 months of follow-up. A low resolution has been reported for grade V reflux, or 0% to 30% during a follow-up of 2-5 years, whereas grade IV was often reported to have a resolution rate of more than 50%.<sup>33</sup> A lower resolution rate was estimated by survival analysis of our series. For example, it was estimated that only 20% of the cases of mild reflux and 14% of the cases of severe reflux would have disappeared by 24 months. However, this estimate can be influenced by sample size, follow-up time, and the frequency of VUCG after the diagnosis of VUR. Currently, there is a wide variation regarding the schedule of sequential VUCGs. Some authors recommend intervals of six to 18 months.<sup>34</sup> We

have adopted a more conservative approach (a two to three year interval between VUCGs) due to several factors including a concern about the possible consequences of repeated invasive procedures and the considerable costs of a more strict surveillance of the reflux.<sup>35,36,37</sup> Interestingly, in a recent elegant study, Thompson *et al.*<sup>38</sup> demonstrated that establishing a tailored schedule of VUCG (every two years in children with mild reflux and every three years in children with moderate/severe VUR) yields a substantial reduction of average numbers of VCUG and of costs, with a modest increase in antibiotics exposure.

In the medium-long-term follow-up of the present study, the clinical outcome of prenatally detected VUR was relatively benign. Renal function remained within normal limits for age in all patients and no new renal scars developed during follow-up. However, despite prophylactic antibiotics since the first day of life in most patients, 25% of children had breakthrough UTIs during follow-up. There was no difference in incidence of UTI between genders, reflux grades, or types of renal damage at admission. Our incidence of recurrent UTI was comparable to previously reported series. The proportion of children with such infections varies between 4 and 28%.<sup>3,4,6,21</sup> Lama *et al.*<sup>9</sup> compared the features and outcome of primary VUR detected in neonates with antenatal hydronephrosis and in infants less than one year old affected by UTI. The recurrence of UTI was observed in 20% (7/34) of the prenatal group and in 46% (27/53) of the infants. Sjostrom *et al.*<sup>39</sup> reported a cohort of infants with severe reflux and showed that half of the children had breakthrough UTIs during follow-up. Interesting, they found a strong correlation between recurrent infections, bladder dysfunction, and no reflux resolution. Thus, the investigation and management of bladder dysfunction may possibly contribute to a reduction of UTI recurrence and to an improvement of

reflux. However, the assessment of dysfunctional elimination syndrome in this age group is troublesome and noninvasive methods must be developed to permit early detection and correct treatment.<sup>40</sup>

Few reports have examined the effect of VUR on physical growth in children. Our data showed a remarkable improvement in nutritional parameters at the end of follow-up. Polito *et al.*<sup>41</sup> have shown that patients with bilateral VUR and renal damage have significantly lower height than controls. We could not identify any variable associated with nutritional impairment at admission. Nevertheless, the small size of our sample possibly contributed to this absence of correlation. On the other hand, the same group has reported that none of the patients with prenatally detected VUR had a height Z score below -2, nor a weight-for-height index below 90% during follow-up.<sup>42</sup> Possibly, the characteristics of our population from a developing country could explain the prevalence of undernourished infants at admission. However, they do not satisfactorily account for the improvement in nutritional features. We may speculate that the strictly regular follow-up contributed in part to the favorable clinical evolution of our cohort.

This study has several limitations including its retrospective observational design, the number of patients, the inconsistency of initial management for patients referred later, and the large variation in follow-up time. Some of these limitations are inherent to retrospective cohort studies, such as the amplitude of follow-up time and can be outweighed by adequate survival analysis. The size of our sample, for example, might have precluded the demonstration of the association between gender and renal damage as shown by others.<sup>3</sup> Nevertheless, all patients were submitted to a systematic protocol by the same medical team and almost half the cohort was followed for more than 5 years. Our

study corroborates data obtained in other infant reflux series that emphasized the heterogeneity of this disorder. Our results suggest that the clinical course of prenatally detected VUR followed up on a medium-long-term basis is relatively benign. However, there are groups of patients, predominantly males, with severe bilateral reflux and congenital kidney malformation who seem to represent an extreme spectrum of primary VUR and probably need a tailored approach to avoid progression of renal disease.

### **Acknowledgements**

This study was partially supported by CNPq (Brazilian National Research Council), Pró-Reitoria de Pesquisa (UFMG), and FAPEMIG. The authors acknowledge the contribution of Prof. Enrico Colosimo who provided assistance with the statistical aspects of our study.

### **References**

1. Elder JS (1992) Commentary: importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol* 148: 1750-1754.
2. Elder JS (1997) Antenatal hydronephrosis. Fetal and neonatal management. *Pediatr Clin North Am* 44: 1299-1321.
3. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK *et al.* (1997) The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 80: 319-327.
4. Gordon AC, Thomas DF, Arthur RJ *et al.* (1990) Prenatally diagnosed reflux: a follow-up study. *Br J Urol* 65: 407-412.
5. Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD (1990) Reflux nephropathy secondary to intrauterine vesicoureteric reflux. *J Pediatr Surg* 25: 387-390.



6. Anderson PA, Rickwood AM (1991) Features of primary vesicoureteric reflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol* 67: 267-71.
7. Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola CA *et al.* (1994) Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. *J Pediatr* 124: 726-730.
8. Crabbe DC, Thomas DF, Gordon AC *et al.* (1992) Use of 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid to study patterns of renal damage associated with prenatally detected vesicoureteral reflux. *J Urol* 148: 1229-1231.
9. Lama G, Russo M, De Rosa E *et al.* (2000) Primary vesicoureteric reflux and renal damage in the first year of life. *Pediatr Nephrol* 15: 205-210.
10. Fanos V, Cataldi L (2004) Antibiotics or surgery for vesicoureteric reflux in children. *Lancet* 364: 1720-1722.
11. Herndon CD, McKenna PH, Kolon TF *et al.* (1999) A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 162: 1203-1208.
12. Upadhyay J, McLorie GA, Bolduc S *et al.* (2003) Natural history of neonatal reflux associated with prenatal hydronephrosis: long-term results of a prospective study. *J Urol* 169: 1837-1841.
13. Bouzada MC, Oliveira EA, Pereira AK, Leite HV, Rodrigues AM, Fagundes LA, Goncalves RP, Parreiras R.(2004) Diagnostic accuracy of postnatal renal pelvic diameter as a predictor of uropathy: a prospective study. *Pediatr Radiol* 34: 798-804.
14. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A (1987) The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 34: 571-590.
15. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. Task Force on Blood Pressure Control in Children (1987) *Pediatrics* 79: 1-25.
16. Update on the 1987 Task Force Report on high blood pressure in children and adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program (1996) *Pediatrics* 98: 649 - 657.
17. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV *et al.* (1985) International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol* 15: 105-109.
18. Steele BT, Robitaille P, DeMaria J *et al.* (1989) Follow-up evaluation of prenatally recognized vesicoureteric reflux. *J Pediatr* 115: 95-96.

19. Paltiel HJ, Lebowitz RL (1989) Neonatal hydronephrosis due to primary vesicoureteral reflux: trends in diagnosis and treatment. *Radiology* 170: 787-789.
20. Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD (1990) Fetal vesicoureteric reflux. *Br J Urol* 65: 403-406.
21. Burge DM, Griffiths MD, Malone PS *et al.* (1992) Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative postnatal management. *J Urol* 148: 1743-1745.
22. Farhat W, McLorie G, Geary D *et al.* (2000) The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol* 164: 1057-60.
23. Rolleston GL, Shannon FT, Utley WL (1970) Relationship of infantile vesicoureteric reflux to renal damage. *Br Med J* 694: 460-463.
24. Smellie J, Edwards D, Hunter N *et al.* (1975) Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl* 4: S65-S72.
25. Hinchliffe SA, Chan YF, Jones H *et al.* (1992) Renal hypoplasia and postnatally acquired cortical loss in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 6: 439-444.
26. Risdon RA, Yeung CK, Ransley PG (1993) Reflux nephropathy in children submitted to unilateral nephrectomy: a clinicopathological study. *Clin Nephrol* 40: 308-314.
27. Mackie GG, Stephens FD (1975) Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 114: 274-280.
28. Avni EF, Gallety E, Rypens F *et al.* (1992) A hypothesis for the higher incidence of vesico-ureteral reflux and primary megaureters in male babies. *Pediatr Radiol* 22: 1-4.
29. Dhillon HK, Yeung CK, Duffy PG *et al.* (1993) Cowper's glands cysts-a cause of transient intra-uterine bladder outflow obstruction? *Fetal Diagn Ther* 8: 51-55.
30. Dewan PA, Goh DG (1995) Variable expression of the congenital obstructive posterior urethral membrane. *Urology* 45: 507-509.
31. Sillen U, Hjalmas K, Aili M, *et al.* (1992) Pronounced detrusor hypercontractility in infants with gross bilateral reflux. *J Urol* 148: 598-599.
32. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H *et al.* (1997) Congenitally small kidneys with reflux as a common cause of nephropathy in boys. *Kidney Int* 52: 811-816.
33. Sillen U (1999) Vesicoureteral reflux in infants. *Pediatr Nephrol* 13: 355-361.

34. Elder JS, Snyder HM, Peters C *et al.* (1992) Variations in practice among urologists and nephrologists treating children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 148: 714-717.
35. Stark H (1997) Urinary tract infections in girls: the cost-effectiveness of currently recommended investigative routines. *Pediatr Nephrol* 11: 174-177.
36. Nicklasson L, Hogard S (1999) Cost-analysis of management strategies for children with vesico-ureteric reflux. *Acta Paediatr Suppl* 88: 79-86.
37. Salmon K, Price M, Pereira JK (2002) Factors associated with young children's long-term recall of an invasive medical procedure: a preliminary investigation. *J Dev Behav Pediatr* 23: 347-352.
38. Thompson M, Simon SD, Sharma V *et al.* (2005) Timing of follow-up voiding cystourethrogram in children with primary vesicoureteral reflux: development and application of a clinical algorithm. *Pediatrics* 115: 426-434.
39. Sjostrom S, Sillen U, Bachelard M *et al.* (2004) Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 172: 694-698.
40. Filgueiras MF, Lima EM, Sanchez TM *et al.* (2003) Bladder dysfunction: diagnosis with dynamic US. *Radiology* 227: 340-344.
41. Polito C, La Manna A, Capacchione A *et al.* (1996) Height and weight in children with vesicoureteric reflux and renal scarring. *Pediatr Nephrol* 10: 564-567.
42. Polito C, La Manna A, Mansi L *et al.* (1999) Body growth in early diagnosed vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 13: 876-879.

TABLE 6.4.1

Distribution of reflux grades and renal damage (RD) according to gender

Grade of VUR	Male			Female		Total
	RD (+)	RD (-)	NI*	RD (+)	RD (-)	
I	0	2	0	0	2	4
II	1	6	0	0	3	10
III	2	12	1	2	5	22
IV	6	12	2	1	3	24
V	13	8	0	2	0	23
Total	22	40	3	5	13	83

\*NI – non investigated by DMSA scan

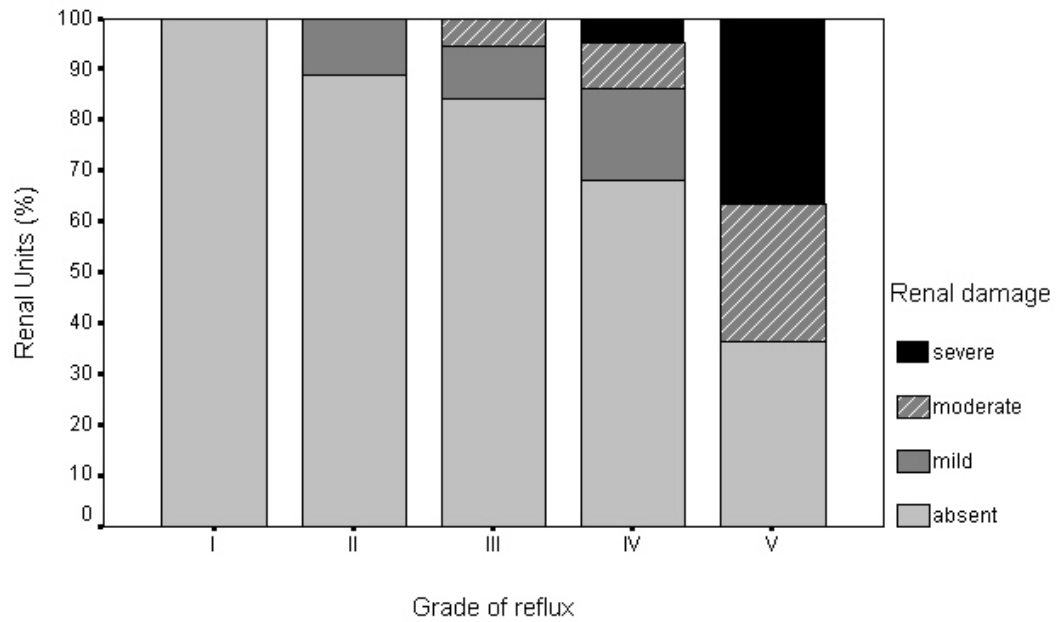


GRÁFICO 6.4.1 - Correlation between grade of reflux and severity of renal damage.

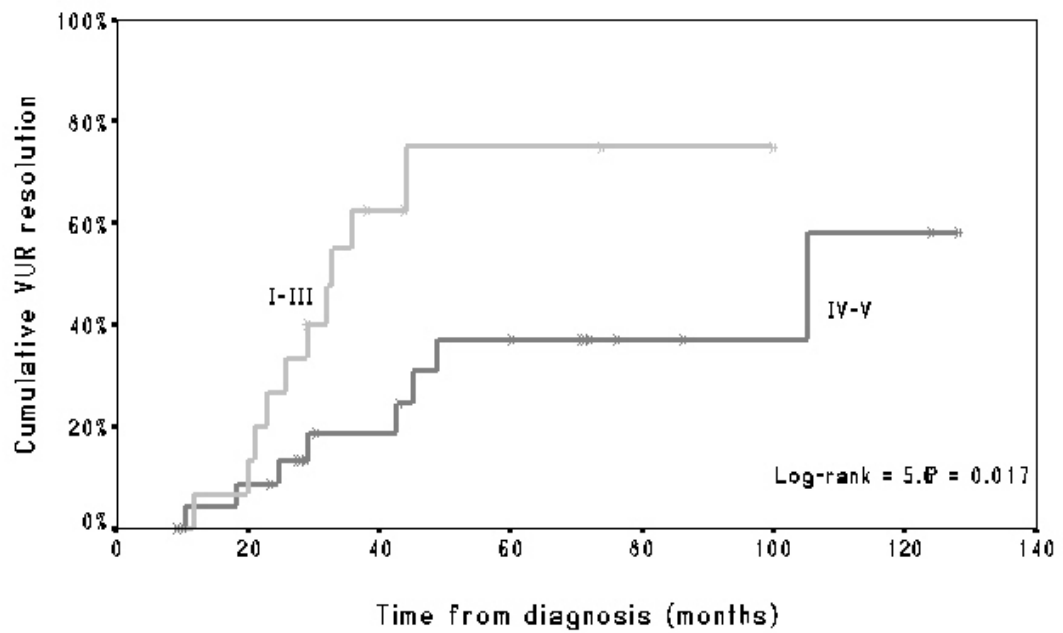


GRÁFICO 6.4.2 - Influence of grade on reflux resolution.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O refluxo vesicoureteral é uma alteração da junção ureterovesical, que permite o fluxo retrógrado da urina em direção ao rim pelo ureter. Essa alteração ocorre em cerca de 1% das crianças e é mediada por expressão genética.

A infecção do trato urinário (ITU) é uma importante causa de infecção bacteriana em Pediatria. Entre os motivos para que se procure uma consulta pediátrica, 20% são por causas febris, sendo que 4 a 8% são por ITU.<sup>1,2</sup> Estima-se que até os 11 anos de idade, a infecção urinária sintomática ocorra em 1% dos meninos e em 3% das meninas.<sup>3,4</sup> Nas crianças menores de oito semanas de vida, a infecção urinária febril tem prevalência de 7 a 14%.<sup>5,6</sup> Trata-se de uma doença que recorre com frequência de aproximadamente 25% nos recém-natos. Nas outras idades, a recidiva é de cerca de 30% nos meninos e de 40% nas meninas, sendo que no primeiro ano após o episódio inicial as meninas apresentam taxa de recidiva de cerca de 50%, reduzindo-se para 27% no segundo ano e para 18% no terceiro ano.<sup>7</sup> O processo infeccioso no trato urinário apresenta a possibilidade de disseminação para um quadro de sépsis e óbito nas crianças menores, recém-nascidos e lactentes jovens. Além disso, a infecção pode levar ao comprometimento do estado geral, perda do apetite com conseqüente perda de peso e, algumas vezes, necessidade de hospitalizações. Existe, ainda, o risco de acometimento do parênquima renal (pielonefrite), que poderá se resolver sem seqüelas ou deixar lesão definitiva, comumente chamada cicatriz renal.<sup>6,8</sup>

Em 1916, Kretschmer descreveu o achado de refluxo vesicoureteral em quatro crianças.<sup>9</sup> Em 1924, Bumpus publicou estudo mostrando o achado de RVU em 8,6% de 1.036 cistografias.<sup>10</sup> Em 1952, Hutch<sup>11</sup> verificou a alta incidência de refluxo em pacientes com bexiga neurogênica, concluindo ser o refluxo uma entidade adquirida. A partir desses achados, os estudos sobre refluxo chamaram mais a atenção dos investigadores. Na década de 60, predominou a idéia de que o efeito “martelo d’água” seria um dos principais fatores de lesão do tecido renal. Em 1975, em estudos experimentais, Hodson *et al.*<sup>12,13</sup> mostraram lesões do parênquima renal com refluxo vesicoureteral e aumento da pressão vesical. Três anos após, Ransley e Risdon<sup>14</sup> verificaram, no mesmo modelo de estudo em animais, que, na ausência de obstrução, as lesões do parênquima surgiam associadas ao refluxo quando havia infecção urinária. Em 1966, Baker *et al.*<sup>15</sup> mostraram a resolução espontânea do refluxo em crianças, justificando-se mais incidência de refluxo na infância em relação aos pacientes adultos.

Vários estudos mostraram estreita correlação entre diagnóstico de ITU e presença de RVU, segundo Smellie *et al.*<sup>16</sup> Essa associação é de 30 a 50%. A explicação para essa relação é baseada na premissa de que, em presença de refluxo vesicoureteral, o esvaziamento vesical não é completo ao final da micção, uma vez que o volume refluído retorna para a bexiga após o relaxamento desta ao final da fase de eliminação da urina. Assim, sendo a urina um meio de cultura para as bactérias uropatogênicas, bactérias que tenham advindo à bexiga por via ascendente não serão totalmente eliminadas com a micção, multiplicando-se num meio adequado e tendo oportunidade de fixação no uroepitélio, provocando infecções do trato. No entanto, alguns estudos questionaram essas afirmações, já

que a incidência de ITU pós-cirurgia corretora do refluxo não reduz a incidência de novos episódios de infecção.<sup>17</sup>

A pielonefrite aguda é uma grave situação na infância, podendo levar à formação de lesão renal definitiva (cicatriz) e, subseqüentemente, risco de hipertensão, toxemia da gravidez e IRC.<sup>18</sup> Rushton *et al.*<sup>19</sup> demonstraram a associação de refluxo e cicatrizes renais, considerando como fator importante a ascensão bacteriana através do refluxo para o parênquima renal, resultando em pielonefrite e conseqüente risco de cicatriz. A real etiologia da cicatriz renal continua controversa, entretanto, a pielonefrite aguda é considerada um forte fator associado. A presença de RVU grosseiro, o atraso no início do tratamento e as pielonefrites recorrentes aparentemente aumentam a chance da formação de cicatrizes.<sup>4,20,21</sup> O surgimento de cicatrizes renais tende a ocorrer em crianças mais novas e novas cicatrizes raramente surgem após os cinco anos de idade.<sup>22,23</sup> Coulthard *et al.*<sup>24, 25</sup> levantaram interessante questão acerca desses achados, uma vez que, classicamente, considera-se que haja um “amadurecimento” renal com a idade. Entretanto, relataram quatro casos de pacientes transplantados em idade adulta, recebendo rins de doadores adultos e que, após infecção urinária, desenvolveram cicatrizes no parênquima. Referenciaram também avaliação de nove crianças transplantadas que tiveram ITU, sendo que sete não apresentaram alterações de captação na cintilografia com DMSA. Como aproximadamente 72% dos rins humanos têm segmentos que permitem refluxo intra-renal (papilas compostas), esses autores propuseram que o motivo pelo qual o risco de surgimento de cicatrizes inicia-se alto e cai praticamente a zero em torno dos quatro anos de idade não seria devido à

maturação, mas sim porque os indivíduos mais vulneráveis já tiveram seus rins acometidos em idades mais precoces.

Inicialmente, os achados de lesões focais do parênquima renal eram chamados pielonefrite crônica. Hodson<sup>24,25</sup> definiu a nefropatia do refluxo como achados na urografia excretora de alterações dos cálices (*clubbing*) da cortical adjacente cicatrizada e perda da capacidade de crescimento renal. As lesões renais podem ser cicatrizes focais ou afilamento do parênquima e podem ser demonstradas por radiografia, cintilografia ou ultra-sonografia.<sup>26</sup> A urografia excretora, para ser considerada de boa qualidade para pesquisa de lesões renais, deve permitir visibilização de nefrogramas, contornos renais, cálices cheios de contraste (necessitando em geral de fase de compressão dos ureteres), não sendo as lesões agudas bem definidas. A cintilografia renal estática, usando-se o <sup>99m</sup>Tc DMSA (tecnécio com ácido dimercaptosuccínico), permite mostrar áreas de hipocaptação, definindo lesões agudas e crônicas. Atualmente, é considerado o melhor método para essas definições. A ultra-sonografia é um método observador dependente. Nas mãos de médico experiente pode mostrar lesões cicatriciais.

Ainda não se conseguiu definir claramente o que seja a cicatriz ou lesão definitiva do parênquima. Considera-se lesão renal as alterações histológicas displásicas do parênquima ou lesões mostrando à microscopia infiltração crônica intersticial de células inflamatórias, espessamento da membrana basal tubular, atrofia das células epiteliais, colapso do lume tubular, dilatação de outros túbulos com atrofia do epitélio, cilindros eosinofílicos, espessamento da íntima e da média das artérias e arteríolas, fibrose periglomerular, colapso e hialinização dos tufo glomerulares, com tecido adjacente sem lesões.<sup>27,28,29</sup> Essas lesões podem ser encontradas após quadro de pielonefrite aguda em pacientes sem RVU.



Entretanto, a presença de refluxo intra-renal, ou seja, o fluxo retrógrado de urina da bexiga até os cálices e, destes, através de papilas compostas, para o parênquima renal, está também associado à formação de cicatrizes. Uma das teorias para explicar essa situação preconiza que o refluxo intra-renal propiciaria o contato das proteínas de Tamm-Horsfall com o parênquima e, subseqüentemente, a formação de auto-anticorpos que, por sua vez, provocariam reação inflamatória local e cicatrização. Outra teoria seria da ação direta de bactérias no tecido renal levando à lesão na área medular, onde o extravasamento é predominante, quando da presença de refluxo intra-renal.<sup>30</sup> A lesão renal pode resultar em esclerose glomerular e sua progressão levar à insuficiência renal crônica e hipertensão. Por outro lado, as lesões renais definitivas podem ocorrer após episódios de pielonefrite aguda em pacientes sem refluxo vesicoureteral. O marcador de lesão aguda do parênquima é a lesão de hipocaptação obtida pela cintilografia renal estática com DMSA. No estudo de Taskinem *et al.*,<sup>31</sup> todos os pacientes que evoluíram para lesão crônica ou definitiva tiveram prévia lesão aguda detectada pelo DMSA.

As lesões renais também podem ser originadas de displasias e só serem observadas após um episódio de ITU. O epitélio ureteral, o sistema coletor, a maioria do parênquima renal e o tecido em torno do epitélio ureteral têm uma origem embriogênica comum. As lesões “congênitas” têm sua origem certamente mediada por expressão de gens no momento do desenvolvimento do broto ureteral e de sua interação com o blastema metanéfrico.<sup>29,32</sup> Mackie *et al.*<sup>33,34</sup> encontraram lesões do parênquima caracterizadas por alterações císticas e displásicas sem infiltrações linfocíticas ou de polimorfonucleares e sem fibroses, achados esperados nas lesões pós-infeciosas. Assim, a associação de RVU

grosseiro com cicatrizes deve ser entendida como conseqüência de uma alteração genética que provoca as várias alterações. Essas lesões primárias são encontradas, em sua maioria, em meninos com diagnóstico, muitas vezes, de dilatações renais intra-útero, geralmente diagnosticadas pós-nascimento como RVU grosseiro.

A avaliação fetal rotineira com ultra-sonografia tornou possível o diagnóstico precoce de um grupo de pacientes com RVU.<sup>35</sup> Hiraoka *et al.*<sup>36</sup> mostraram evidências de que refluxos de alto grau, estéreis predispunham à malformação renal durante a vida fetal. Esses autores estudaram crianças com rins de volume reduzido diagnosticados intra-útero, que no pós-natal foram diagnosticados com RVU, sendo todos do sexo masculino. Stock *et al.*<sup>37</sup> mostraram, em 12 crianças, nove meninos com hidronefrose fetal, sem episódios prévios de ITU e que tinham RVU IV ou V, que a função renal nas unidades com refluxo estava diminuída, variando de 0-40%. Naqueles que foram submetidos à nefrectomia, os achados histológicos foram de displasia. É interessante que, nessas crianças com diagnóstico intra-útero, a grande maioria é do sexo masculino e apresenta involução do refluxo em tempo mais curto que as meninas, em que o diagnóstico de refluxo geralmente ocorre em idade mais adiantada e após episódio de ITU.<sup>38</sup>

O refluxo vesicoureteral primário apresenta tendência para involuir até seu desaparecimento, com o passar dos anos. Smellie *et al.*,<sup>39</sup> acompanhando 226 crianças com RVU por um longo período (10-41 anos), verificaram que, em 193 tratadas sem cirurgia, 69% apresentaram resolução do refluxo. Novamente Smellie *et al.*,<sup>40</sup> avaliando prospectivamente 149 crianças (33 meninos e 116 meninas) tratadas sem cirurgia, obtiveram, em cinco anos, 15% de resolução e,

em 10 anos, 52% de resolução, sendo que a involução estava significativamente relacionada com o grau menor do refluxo e sua unilateralidade. Greenfield *et al.*,<sup>41</sup> acompanhando 601 crianças (168 meninos - 245 ureteres - e 433 meninas - 590 ureteres), avaliaram a época de resolução para os refluxos de graus I a III, sendo que o tempo médio para a resolução após o início da observação não apresentou diferença significativa, conforme a faixa etária até os 10 anos de idade, variando de  $16,69 \pm 8,85$  meses até  $37,68 \pm 24,5$  meses.

A associação de refluxo vesicoureteral e infecção urinária e a presença de cicatrizes renais com a possibilidade de evolução para hipertensão e perda da função renal induziram a terapêutica de correção cirúrgica com técnicas de reimplante ureteral, visando a aumentar o segmento intramural do ureter na bexiga. Paralelamente, observou-se a evolução natural do refluxo para resolução espontânea, surgindo a proposta terapêutica de tratamento conservador, ou seja, uso de quimioprofilaxia a longo prazo, aguardando-se a evolução natural. Várias controvérsias surgiram e, em 1992, foram publicados os resultados do Estudo Internacional de Refluxo em Crianças, ensaio clínico randomizado proposto para tentar resolver esse dilema. Os resultados mostraram que a incidência de ITU nos dois grupos era a mesma, porém, no grupo não cirúrgico, a pielonefrite ocorreu significativamente mais que no cirúrgico, apesar de nesse grupo a antibioticoterapia profilática haver sido suspensa após confirmação do sucesso cirúrgico. O surgimento de cicatrizes foi igual nos dois grupos.<sup>42</sup> A cirurgia de correção do refluxo vesicoureteral é uma técnica bem estabelecida e o resultado é adequado quanto à resolução do fluxo reverso. Não existem estudos mostrando a superioridade de um tratamento em relação ao outro.<sup>43</sup>

Alguns autores adotaram critérios para indicação cirúrgica. Sjöstrom *et al.*<sup>44</sup> sugeriram cirurgia para os pacientes com persistência do refluxo com a idade média de 42 meses. Schwab *et al.*<sup>45</sup> propuseram a decisão cirúrgica entre 18 meses e dois anos nos pacientes sem disfunção miccional e com persistência do refluxo. Taskinen *et al.*,<sup>31</sup> em 64 pacientes com RVU, indicaram cirurgia para quatro, por recorrência de ITU associado com graus elevados do refluxo.

As recomendações da Associação Americana de Urologia para o tratamento cirúrgico do refluxo vesicoureteral são: recidivas de ITU a despeito do tratamento com antibióticos, não aderência ao tratamento com quimioprofilaxia, graus elevados de refluxo (IV e V) associados a cicatrizes renais, refluxos grau II ou mais persistindo em pacientes do sexo feminino com idade próxima à puberdade, refluxos associados a outras anormalidades congênitas da junção ureterovesical, como divertículos da bexiga, que aumentaram o grau.<sup>46,47</sup> Na presença de disfunção miccional ou síndrome de disfunção da eliminação, o sucesso da cirurgia corretora fica comprometido, devendo-se tratar a disfunção antes de se considerar a cirurgia.<sup>48</sup>

Existem, atualmente, novas técnicas cirúrgicas para correção do refluxo por via endoscópica, utilizando-se injeções subureterais de substâncias biologicamente inertes, que reduzem significativamente o risco cirúrgico e o tempo de permanência hospitalar. Inicialmente, foi usado o Teflon e, posteriormente, uma série de novas substâncias. Os resultados dessa nova técnica são variáveis, conforme o produto utilizado, com correção de 86% numa primeira injeção, chegando a 100% com três injeções do copolímero de dextranmero/ácido hialurônico, conforme Puri *et al.*<sup>49,50,51</sup>

Wheeler *at al.*<sup>52,53</sup> fizeram uma metanálise da comparação entre o uso de antibioticoterapia por longo prazo e a correção cirúrgica, avaliando: incidência de infecções urinárias; aparecimento de novas lesões ou progressão de antigas; crescimento renal; hipertensão; e ritmo de filtração glomerular. Eles encontraram somente uma diferença, o tratamento combinado resultou em redução de 60% de infecção urinária febril em cinco anos, comparado com a antibioticoterapia isolada. Entretanto, essa diferença não resultou em aumento de risco de lesão renal quando o tratamento com quimioprofilaxia foi a opção adotada.<sup>52, 53</sup>

Assim, várias questões sobre o refluxo vesicoureteral são ainda controversas. Pode-se enumerar alguns temas que não estão definidos, apesar dos inúmeros estudos nos últimos anos: a abordagem clínica *versus* cirúrgica, o tempo de uso da quimioprofilaxia, a abordagem da síndrome de disfunção das eliminações, a frequência de exames de imagens de controle, o tempo de seguimento, o risco de hipertensão arterial e o risco de doença renal crônica na idade adulta. Concluiu-se, com base nos estudos apresentados e numa extensa série de casos tratados, em sua maioria, de forma conservadora, que:

- O RVU é uma entidade clínica heterogênea. Esta casuística mostrou que a conduta conservadora é eficaz, mas, independentemente da abordagem inicial, esses pacientes devem ser acompanhados até a idade adulta, especialmente aqueles com nefropatia do refluxo.
- Os achados sugerem que adequado tratamento conservador e cuidadoso seguimento, diagnóstico apropriado e a tempo das infecções urinárias e medidas de orientação quanto aos hábitos urinário e intestinal podem melhorar o prognóstico dessas crianças. O risco de desenvolver doença

renal crônica reduziu-se nos últimos 15 anos, provavelmente devido às medidas mencionadas.

- Quanto à resolução espontânea do refluxo, encontrou-se que poucos fatores podem ser alvo de atuação da equipe médica para influenciar o desaparecimento mais rápido do refluxo. De acordo com este estudo, os marcadores associados à resolução do refluxo, como sexo, gravidade do refluxo, lateralidade e lesão renal, são condições inerentes dos pacientes. Os únicos que possivelmente podem influenciar a resolução são a identificação e o tratamento eficazes da disfunção miccional.
- O sexo, como uma variável isolada, foi um fraco preditor do curso clínico do refluxo vesicoureteral nesta série de casos. Embora os pacientes do sexo masculino apresentassem refluxo mais grave na admissão, as meninas tiveram maior risco de disfunção miccional e infecção urinária no seguimento. Conseqüentemente, novas estratégias para a abordagem do RVU vão requerer o desenvolvimento de modelos de risco de mau prognóstico, incluindo várias variáveis como sexo, idade, gravidade do refluxo, gravidade da lesão renal, lateralidade, presença de disfunção miccional e de anomalias urológicas associadas.
- Constatou-se, também, que o curso clínico de pacientes com refluxo identificado na investigação da hidronefrose fetal, e seguidos por um longo tempo, foi relativamente de bom prognóstico. Contudo, essas crianças também apresentaram refluxo mais grave, com lesão renal também mais grave. Um maior tempo de seguimento é necessário para estabelecer o prognóstico desse subgrupo de pacientes.

### 7.1 Sugestões para investigação futura

Diante dos achados destes estudos e da experiência clínica advinda do longo tempo de seguimento de crianças e adolescentes com RVU, julga-se necessário estabelecer um novo protocolo clínico de investigação para esses pacientes. O refluxo vesicoureteral primário é uma indicação de alterações do trato urinário. Sua repercussão clínica em geral é discreta e apresenta bom prognóstico na grande maioria das vezes, em que pese à ausência de evidências consolidadas na literatura. É preciso que se defina com mais clareza suas implicações na infecção do trato urinário, na formação de cicatrizes renais, na inibição do crescimento renal, na gênese da hipertensão arterial sistêmica e na perda progressiva da função renal. Considerando-se o conhecimento clínico atual e as novas tecnologias de investigação do trato urinário que se desenvolveram nos últimos anos, é imprescindível que se estabeleça uma nova abordagem para esses pacientes.

### 7.2 Diagnóstico de refluxo vesicoureteral

O exame inicial de imagem para a abordagem dos pacientes com infecção do trato urinário ou avaliação de hidronefrose fetal deve ser a ultra-sonografia do trato urinário com o estudo da dinâmica miccional. Esse exame mostrará, além das medidas anatômicas do trato, o esvaziamento das pelves, a presença do peristaltismo dos ureteres e sua eficácia, a capacidade vesical, a presença de contrações do assoalho pélvico e do detrusor associadas ou não a perdas urinárias e à capacidade de esvaziamento da bexiga.

Os recém-nascidos com diagnóstico intra-útero de hidronefrose fetal, com diâmetro ântero-posterior da pelve > 10mm devem ser avaliados com ultrasonografia entre o quinto e o 14º dias de vida. Caso a hidronefrose persista, deverão ser submetidos à pesquisa de refluxo por uretrocistografia miccional, com duas ou três fases de enchimento vesical com contraste.

Os pacientes com ITU e menos de dois anos, depois de tratados do processo infeccioso e submetidos à ultra-sonografia do trato urinário, deverão ser avaliados com uretrocistografia miccional. Os com mais de dois anos serão avaliados com uretrocistografia miccional quando a ultra-sonografia mostrar-se alterada. Aqueles com alergia a contraste deverão ser avaliados com cistografia radioisotópica direta.

Deverá ser feito rastreamento familiar, inicialmente com anamnese detalhada da história familiar e, posteriormente, avaliação ultra-sonográfica nos irmãos.

Deverão fazer parte da anamnese a coleta de dados sobre infecções urinárias prévias, o padrão de ingestão hídrica, o hábito miccional e o hábito intestinal, procurando-se sinais ou sintomas de disfunção das eliminações. No exame físico, atenção especial deverá ser dada à aferição da pressão arterial e ao exame da coluna lombo-sacra.

Entre quatro e seis meses de vida, deverão ser avaliados com cintilografia renal estática, com o objetivo de pesquisarem-se lesões renais e avaliar função renal individualizada. Caso ocorra algum episódio de ITU antes da realização dos exames, deve-se cumprir um prazo de quatro a seis meses até a cintilografia, para não haver confusão entre lesões agudas de pielonefrites e cicatrizes. Na FIG. 7.1 estão delineadas as linhas de conduta na abordagem



inicial desses pacientes. Através da história clínica e dos exames laboratoriais e de exames de imagem, os pacientes foram classificados de acordo com o risco (baixo, médio e alto).

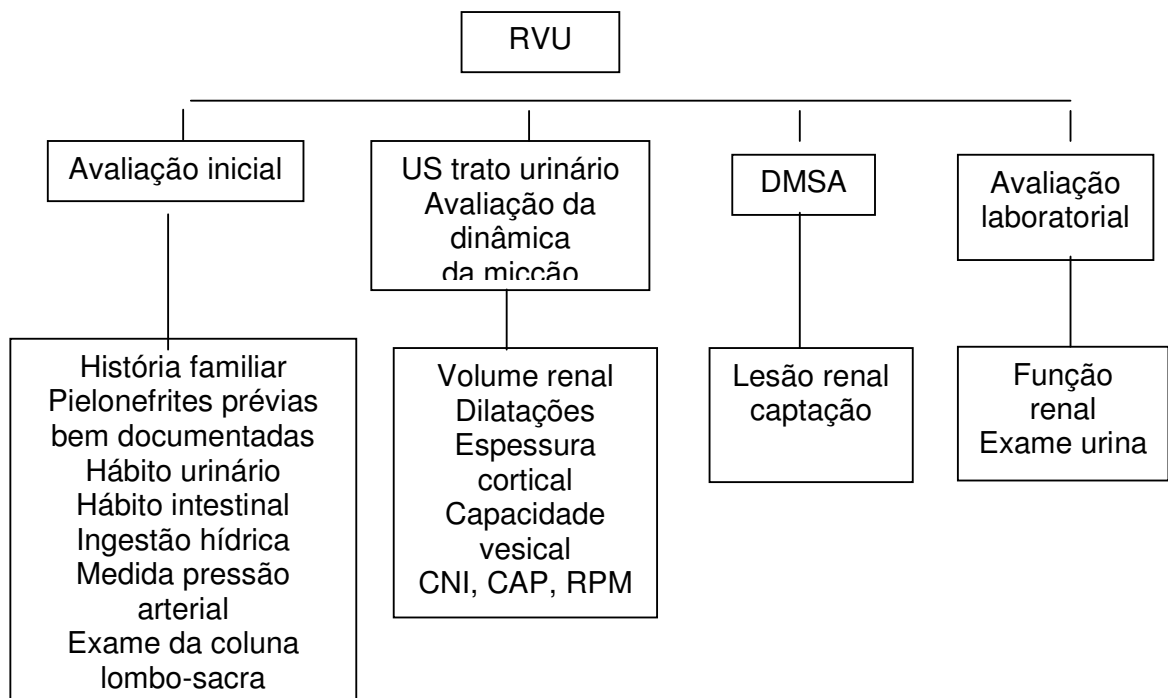


FIGURA 7.2.1 – Organograma da abordagem inicial dos pacientes com refluxo vesicoureteral.

CNI: contração não inibida ; CAP – contração assoalho pélvico ; RPM – resíduo pós-miccional.

### 7.3 Classificação

Para melhor compreensão e abordagem, propõe-se a classificação dos pacientes com refluxo em três grupos quanto aos riscos de pior evolução (FIG. 7.2), ou seja, o surgimento de cicatrizes renais, persistência do refluxo, surgimento de hipertensão arterial ou evolução para perda progressiva da função renal. Assim sendo, pode-se classificá-los em baixo risco, médio risco e alto risco.

O grupo de pacientes de baixo risco inclui aqueles com graus de refluxo I e II uni ou bilateral, sem lesões cicatriciais e sem síndrome de disfunção de eliminação.

O grupo de médio risco inclui os acometidos por refluxo grau III uni ou bilateral, os de grau IV unilateral, os com lesão definitiva localizada, sem síndrome de disfunção de eliminação ou com sintomatologia de disfunção leve.

O grupo de alto risco é composto pelos acometidos por refluxo graus IV bilateral e V uni ou bilateral, com lesão renal moderada ou grave, os portadores de rim único ou com síndrome de disfunção de eliminação.

São ainda considerados fatores de risco:

- sexo masculino nos refluxos fetais, pois apresenta com mais frequência refluxo vesicoureteral de graus IV e V e lesão renal grave ao nascimento;
- sexo feminino nos refluxos diagnosticados pós-infecção do trato urinário, pois tem mais risco de apresentar infecções e associação com síndrome de disfunção das eliminações;
- faixa etária de lactente, pois nessa época é maior o risco de pielonefrites com lesões do parênquima que evoluem com cicatrização.

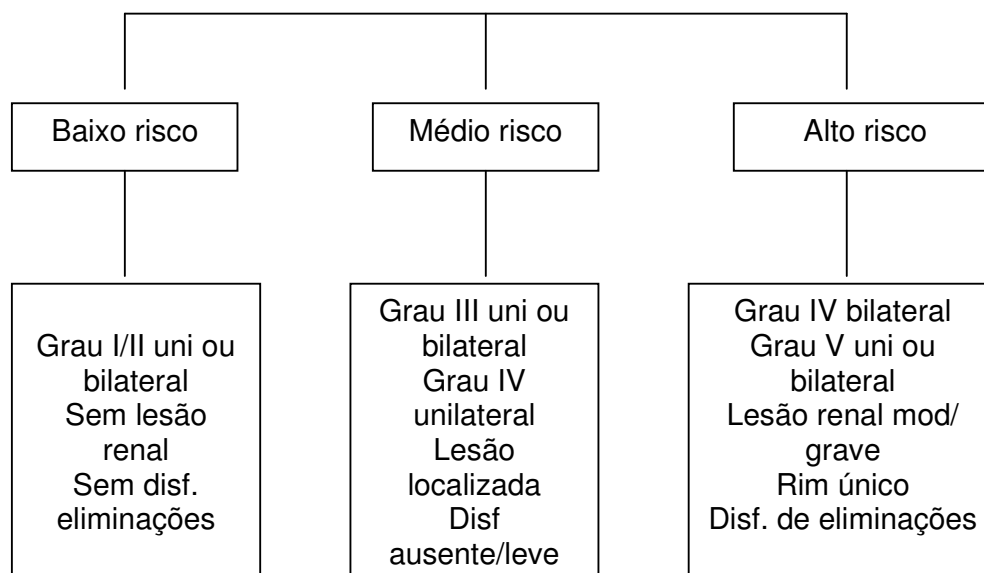


FIGURA 6.3.1 – Classificação dos pacientes com refluxo vesicoureteral quanto ao risco de pior evolução.

Outros fatores de risco:

sexo - Masculino > risco de RVU grave e lesão renal grave ao nascimento

Feminino > risco de recidiva de ITU / disfunção de eliminação

Idade ( recém-nascido e lactente > risco de pielonefrite e cicatriz)

#### 7.4 Seguimento

Assim, de acordo com a classificação dos pacientes, o seguimento seria individualizado:

##### A) Pacientes de baixo risco

- Manter profilaxia de infecções, com antibioticoterapia em baixas doses, por 18 meses.

- Fazer controle clínico com exame físico e controle da pressão arterial de seis em seis meses, por cinco anos.
- Avaliar infecção urinária com exame de urina de seis em seis meses ou, em caso de febre, por cinco anos.
- Avaliar anualmente com ultra-sonografia do trato urinário até os cinco anos, depois aos 10, 15 e 18 anos.
- Não há necessidade de novos exames invasivos (uretrocistografia miccional, cintilografias) nesses casos, exceção para os casos de ITU recidivante ou quando houver alterações à ultra-sonografia.

#### B) Pacientes de médio risco

- Manter a profilaxia por 36 meses.
- Avaliar infecção urinária com exame de urina de três em três meses ou a qualquer época em caso de febre, por 18 meses, depois de seis em seis meses até os sete anos de vida.
- Avaliar a função renal com dosagens de uréia e creatinina de seis em seis meses, por 18 meses. Depois fazer avaliação anual até os 18 anos.
- Avaliar anualmente com ultra-sonografia do trato urinário até os cinco anos, depois aos 10, 15 e 18 anos.
- Avaliar com cintilografia renal estática três anos após o diagnóstico, para verificação de função renal individualizada e pesquisa de cicatrizações. Depois aos 10, 15 e 18 anos de vida.
- Avaliar em três anos, com cistografia radioisotópica direta, para verificação da evolução do refluxo. Depois aos 10, 15 e 18 anos.

- Verificar em cada consulta sinais ou sintomas de disfunção de eliminação e orientar a correção de constipação intestinal, sempre que presente.
- Os pacientes do sexo feminino deverão receber atenção especial em caso de gravidez e no início da vida sexual ativa.

#### C) Pacientes de alto risco

- Manter a profilaxia até os sete anos de vida.
- Avaliar infecção urinária com exame de urina de três em três meses ou a qualquer época em caso de febre, por 18 meses, depois de seis em seis meses até os sete anos. Depois, fazer avaliação anual.
- Avaliar a função renal com dosagens de uréia e creatinina e as lesões renais com microalbuminúria, de seis em seis meses por três anos, depois anualmente.
- Avaliar anualmente com ultra-sonografia do trato urinário até os sete anos. Depois aos 10, 15 e 18 anos.
- Avaliar de três em três anos com cintilografia renal estática, para verificação de função renal individualizada e pesquisa de cicatrizações até o final da adolescência.
- Avaliar de três em três anos com cistografia radioisotópica direta, para verificação da evolução do refluxo até os 10 anos e depois aos 15 e 18 anos.
- Verificar em cada consulta sinais ou sintomas de disfunção de eliminação e orientar a correção de constipação intestinal, sempre que presente.

- Os pacientes do sexo feminino deverão receber atenção especial em caso de gravidez e no início da vida sexual ativa.
- Em toda consulta avaliar os níveis pressóricos arteriais.

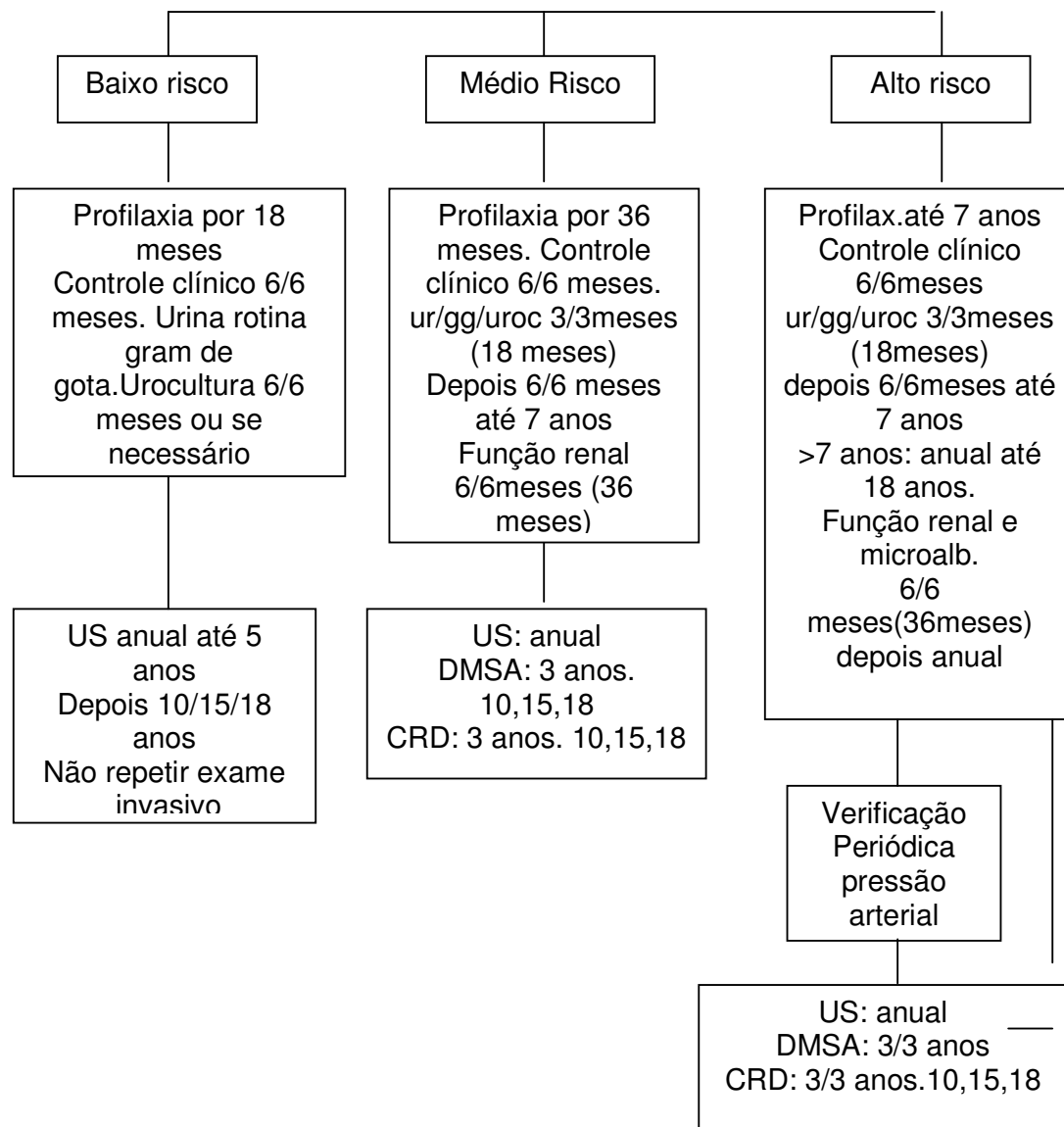


FIGURA 6.4.1 - Conduta de acordo com a classificação dos pacientes.

## 7.5 Tratamento cirúrgico

Não há indicação de tratamento cirúrgico do refluxo vesicoureteral, exceto em algumas situações especiais:

- Refluxos que funcionem como obstrução ao fluxo urinário, onde a derivação aliviará a pressão obstrutiva e permitirá um clareamento bacteriano, reduzindo-se os episódios infecciosos.
- Refluxos associados a defeitos anatômicos da bexiga, que necessitem de correção cirúrgica.

É contra-indicada correção cirúrgica em presença de bexigas disfuncionais.

## Referências

1. Ginsburg CM, McCracken GH, Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics* 1982; 69:409-12.
2. Kramer MS, Etezadi-Amoli J, Ciampi A, *et al.* Parents' versus physicians' values for clinical outcomes in young febrile children. *Pediatrics* 1994; 93:697-702.
3. Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T *et al.* Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1974:1-20.
4. Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1:713-29.
5. Crain EF, Gershel JC. Urinary tract infections in febrile infants younger than 8 weeks of age. *Pediatrics* 1990; 86:363-7.
6. Lin DS, Huang SH, Lin CC, *et al.* Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of Age. *Pediatrics* 2000; 105:E20.

7. Feld LG, Greenfield SP, Ogra PL. Urinary tract infections in infants and children. *Pediatr Rev* 1989; 11:71-7.
8. Jacobson SH, Hansson S, Jakobsson B. Vesico-ureteric reflux: occurrence and long-term risks. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:22-30.
9. Kretschmer HL. Cistography; its value and limitations in surgery of the bladder. *Surg Gynecol Obstet* 1916; 23:709-733.
10. Bumpus Jr. HC. Urinary reflux. *J Urol* 1924; 12:341-352.
11. Hutch JA. Vesico-ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. *J Urol* 1952; 68:457-69.
12. Hodson J, Maling TM, McManamon PJ *et al.* Reflux nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1975; 4:S50-8.
13. Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ *et al.* The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 1975; Suppl 13:1-26.
14. Ransley PG. Vesicoureteric reflux: continuing surgical dilemma. *Urology* 1978; 12:246-55.
15. Baker R, Maxted W, Maylath J. Relation of age, sex and infection to reflux: data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol* 1966; 95:97.
16. Smellie J, Edwards D, Hunter N *et al.* Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl* 1975; Suppl 4:S65-72.
17. Govan DE, Palmer JM. Urinary tract infection in children. The influence of successful antireflux operations in morbidity from infection. *Pediatrics* 1969; 44:677-84.
18. Hoberman A, Chao HP, Keller DM *et al.* Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993; 123:17-23.
19. Rushton HG, Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol* 1992; 148:1726-32.
20. 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; 88:31-9.
21. Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V *et al.* Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:1122-6.



22. Smellie JM, Ransley PG, Normand IC *et al.* Development of new renal scars: a collaborative study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:1957-60.
23. Kenda RB, Fettich JJ. Vesicoureteric reflux and renal scars in asymptomatic siblings of children with reflux. *Arch Dis Child* 1992; 67:506-8.
24. Howie AJ, Buist LJ, Coulthard MG. Reflux nephropathy in transplants. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:485-90.
25. Coulthard MG. Do kidneys outgrow the risk of reflux nephropathy? *Pediatr Nephrol* 2002; 17:477-80.
26. Thomsen HS. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1985; 26:3-13.
27. Sommer JT, Stephens FD. Morphogenesis of nephropathy with partial ureteral obstruction and vesicoureteral reflux. *J Urol* 1981; 125:67-72.
28. Bernstein J, Arant BS, Jr. Morphological characteristics of segmental renal scarring in vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148:1712-4.
29. Dillon MJ, Goonasekera CD. Reflux nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2377-83.
30. Thomsen HS, Rygaard H, Strandberg C. Micturating cystourethrography and vesicoureteral reflux. *Eur J Radiol* 1985; 5:318-20.
31. Taskinen S, Ronnholm K. Post-pyelonephritic renal scars are not associated with vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2005; 173:1345-8.
32. Patterson LT, Strife CF. Acquired versus congenital renal scarring after childhood urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136:2-4.
33. Mackie GG, Awang H, Stephens FD. The ureteric orifice: the embryologic key to radiologic status of duplex kidneys. *J Pediatr Surg* 1975; 10:473-81.
34. Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975; 114:274-80.
35. Kamil ES. Recent advances in the understanding and management of primary vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9:139-42.
36. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H *et al.* Congenitally small kidneys with reflux as a common cause of nephropathy in boys. *Kidney Int* 1997; 52:811-6.
37. Stock JA, Wilson D, Hanna MK. Congenital reflux nephropathy and severe unilateral fetal reflux. *J Urol* 1998; 160:1017-8.

38. Herndon CD, McKenna PH, Kolon TF *et al.* A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 1999; 162:1203-8.
39. Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ *et al.* Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:727-36.
40. Smellie JM, Jodal U, Lax H *et al.* Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr* 2001; 139:656-63.
41. Greenfield SP, Ng M, Wan J. Resolution rates of low grade vesicoureteral reflux stratified by patient age at presentation. *J Urol* 1997; 157:1410-3.
42. Allen TD, Arant BS, Jr., Roberts JA. Commentary: vesicoureteral reflux--1992. *J Urol* 1992; 148:1758-60.
43. Verrier Jones K. Vesico-ureteric reflux: a medical perspective on management. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:795-7.
44. Sjostrom S, Sillen U, Bachelard M *et al.* Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004; 172:694-8; discussion 699.
45. Schwab CW, Jr., Wu HY, Selman H *et al.* Canning DA. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. *J Urol* 2002; 168:2594-9.
46. Elder JS, Peters CA, Arant BS, Jr. *et al.* Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157:1846-51.
47. Elder JS. Guidelines for consideration for surgical repair of vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol* 2000; 10:579-85.
48. Ellsworth PI, Cendron M, McCullough MF. Surgical management of vesicoureteral reflux. *Aorn J* 2000; 71:498-505, 508-13; quiz 517-20, 523-4.
49. Puri P, Chertin B, Velayudham M *et al.* Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic Acid copolymer: preliminary results. *J Urol* 2003; 170:1541-4; discussion 1544.
50. O'Donnell B. Reflections on reflux. *J Urol* 2004; 172:1635-6.
51. O'Donnell B, Puri P. Technical refinements in endoscopic correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1988; 140:1101-2.

52. Wheeler DM, Vimalachandra D, Hodson EM *et al.* Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003; 88:688-94.
53. Wheeler DM, Vimalachandra D, Hodson EM *et al.* Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001532.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A

*International Urology and Nephrology* **35**: 161–168, 2003.

© 2004 Kluwer Academic Publishers.

Printed in the Netherlands. 161

#### **Features of primary vesicoureteral reflux and renal damage in children at a single institution in Brazil from 1969 to 1999**

José Maria Penido Silva, José Silvério S. Diniz, Eduardo A. Oliveira, Luís Sérgio Bahia Cardoso, Viviane S.P. Marino, Mariana R. Pimenta, Carolina C. Matos e Samana B. Vieira.

*Pediatric Nephrourology Unit, Hospital das Clínicas, UFMG, BH, MG, Brazil*

#### **Abstract**

*Objectives:* the purpose of the study was to evaluate the clinical/radiological features of patients with primary vesicoureteral reflux (VUR) admitted to a single institution from 1969 to 1999. *Methods:* the patients' records were retrospectively reviewed and the following clinical data obtained at admission were analyzed: age, gender, race, date of entry, previous symptoms, weight, height, blood pressure, and serum renal function. The renal imaging tests at baseline were also retrospectively analyzed including voiding cystourethrography, excretory urography, DMSA scan, and ultrasonography. For statistical analysis, reflux was classified into two categories: (1) mild/moderate (grade I/II/III) and (2) severe (grade IV/IV). Renal damage was categorized according to the following classification: (I) mild, focal damage; (II) moderate, more extensive scars, and (III) severe, generalized damage or shrunken kidney. The *odds ratio* (OR) and the respective confidence interval (95%CI) were calculated to compare the difference in risk between groups. *Results:* a total of 461 patients were enrolled in the protocol. There was a predominance of female gender (71%) and white race (73%). Mean age at VUR diagnosis was 2.8 y and 93% of the patients had urinary infection before admission. Bilateral reflux was diagnosed in 249 (54%) children, for a total of 710 renal units for study. The distribution of reflux grade was as follows: grade I (7%); II (36%); III (26%); IV (23%), and V (8%). Of the 450 children investigated, 180 (40%) presented with renal damage, for a total of 234 (26%) units with renal scars. Renal damage was associated with the following factors: Diagnosis after 2 y of age (OR = 1.5, 95%CI = 1.08–2.1,  $p = 0,01$ ), severe degree of reflux (OR = 6, 95%CI = 4–9,  $p < 0,001$ ). There was a significant risk of severe renal damage for male gender (OR = 1.9, IC95% = 1.3–2.1,  $p = 0,001$ ). *Conclusion:* there was a predominance of renal damage in children diagnosed above two y and with a high degree of reflux. Severe renal damage was associated with male gender.

Key words: Children. Renal damage. Urinary infection. Vesicoureteral reflux.

## Introduction

Vesicoureteral reflux (VUR) is the retrograde passage of urine from the bladder into the ureter and the upper urinary tract. The incidence of VUR is not precisely known but is estimated at 1%–2%.<sup>1,2,3</sup> Approximately 30%–40% of children presenting urinary tract infection have VUR.<sup>4,5</sup> Most patients have primary reflux caused by a structural abnormality of the vesicoureteric junction characterized by an abnormally short submucosal segment of the ureter.<sup>6</sup> VUR causes significant morbidity as a result of its association with frequent urinary tract infections. In addition, VUR and the associated reflux nephropathy account for a significant number of cases of endstage renal disease and hypertension in children. Data from North America and Europe have shown that 5% to 12% of patients in ESRD programs have reflux nephropathy.<sup>7</sup> Hypertension affects approximately 10% of children with renal scars with a wide variation from series to series.<sup>8,9</sup>

Over the last 30 years there has been a continuous improvement in our understanding of the pathophysiology and the clinical course of VUR. New imaging methods, prenatal diagnosis and genetic studies have added knowledge and challenges to the management of VUR and its nephropathy. However, despite these irrefutable advances, not all mechanisms by which a kidney with a refluxing ureter becomes abnormal are well understood.<sup>10</sup> There has been consistent evidence that the population of children with VUR is widely heterogeneous. The reports of the series of VUR diagnosed by investigation of fetal hydronephrosis have demonstrated a subgroup consisting predominantly of boys, with gross degrees of reflux and a high incidence of congenital renal damage.<sup>11,12,13</sup> On the other hand, there is also strong evidence that renal scarring is often present at the time of VUR confirmation, with an increasing incidence with age ranging from 10% in preterm infants to 94% in adults.<sup>14,15</sup> In order to contribute to the understanding of the features of primary VUR, we present here a series of cases detected over a period of 30 years at a single specialized center. Our aim was to describe retrospectively the clinical and radiological characteristics at obtained at baseline and to perform a preliminary investigation of the factors associated with renal damage at the time of the diagnosis of reflux.

## Patients and methods

The data were retrospectively analyzed from the records of 461 patients with primary VUR admitted to the Pediatric Nephrourology Unit (Hospital das Clínicas-UFMG, Belo Horizonte, Brazil) from 1969 to 1999. VUR was detected upon investigation for urinary tract infection, fetal hydronephrosis and others. Cases of posterior urethral valves, ectopic ureterocele, and neurogenic bladder were excluded from the analysis. At entry, the diagnosis of VUR was made by conventional voiding cystourethrography. All children had sterile urine and received continuous chemoprophylaxis started before the voiding cystourethrography (nitrofurantoin or trimethoprim, 2mg/kg daily). VUR was classified according to the International Reflux Study Committee.<sup>16</sup> For statistical analysis, reflux was also classified into two categories: (1) mild/moderate (grade I/II/III) and (2) severe (grade IV/IV). The following data were recorded at baseline: gender, race, history of urinary tract infection, measurements of blood pressure, weight, height, and serum renal function. Renal damage was investigated at

baseline by excretoryurography (IVP), 99mTc-DMSA, and ultrasonography(US). The three methods were not applied uniformly to all children. Before 1989, 70% and 20% of thepatients were submitted to IVP and 99mTc-DMSA, respectively. After 1989, IVP was performed in only 19% of the children. Renal damage was categorised according to the classification proposed by Andersonand Rickwood,<sup>11</sup>, modified, as follows: (I) mild, focal damage with one or two parenchymal scars; (II) moderate, more extensive, irregular scars, and (III) severe, generalised damage or shrunken kidney.The patients were followed up at our out patientclinic each semester or more frequently according to their clinical condition. Clinical (history ofurinary infection, blood pressure, weight, and height) and laboratory (urine culture, serum renal function) data were recorded on the occasion of each visit. Renal imaging was performed at intervals of about 3-years. VUR progression was verifiedby voiding cystourethrography or direct cystography (more recently, after 1990) and renal damage byDMSA scan.

### *Statistical analysis*

For analysis, a database was developed using Epi Info, version 6.<sup>17</sup> The chisquaretest was used for comparison of proportions.The *odds ratio* (OR) and the respective confidence interval (95%CI) were calculated to compare the difference in risk between groups.

## **Results**

### *Clinical findings at baseline*

A total of 461 patients were admitted from 1969 to1999, distributed as follows according to the decades of entry: 24 (5%) between 1969 and 1979, 131 (28%) between 1980 and 1989, and 306 (67%) after 1990. There was predominance of female gender (71%) and of white race (73%). Most of the patients were investigated due to urinary tract infections (93%) or fetal hydronephrosis (5%). Mean age at diagnosis of reflux was 2.8 years and the median was two years (range: one month to 14 years). The correlation between a geat diagnosis and gender is illustrated in GRAF. 1. There was a predominance of female gender in all ages except in the group investigated by fetal hydronephrosis. Reflux was diagnosed in 39% of the boysand only in 19% of the girls during the first year oflife. The median age at diagnosis was 18 months for boys and of 28 months for girls ( $P = 0,03$ ). Excluding the cases with “fetal” reflux, that difference disappeared, with the median age for boys andgirls being 33 and 36 months, respectively ( $p = 0,37$ ).<sup>163</sup>.

Of the total of 461 children, 249 (54%) presented with bilateral reflux, for a total of 710 renal units for study. The distribution of the grade of reflux was as follows: grade I (49 units, 7%), grade II (254, 36%), grade III (190, 26%), grade IV (161, 23%) and grade V (56,8%). There was a predominance of more severe grade of reflux in males. Of the total of 203 unitsfor males, 47% presented a severe grade of reflux, as opposed to 24% of the 507 units for females (OR =2.8, IC95% = 2–4,  $p < 0,001$ ).

### *Renal damage and methods of investigation*

At admission, renal damage was investigated in 450 (98%) children and in 691 refluxing units. The methods of investigation have changed during the observational period. Of the 152 patients admitted until 1989, 104 (68%) were submitted to IVP, 31(20%) to DMSA scan, and 17 (11%) to ultrasonography. Conversely, in the 298 patients enrolled after 1990, only 59 (20%) were submitted to IVP and 139 (47%) were submitted to DMSA scan, and 100 (33%) to ultrasonography. There was a significant difference between the grade of reflux and the method of investigation of renal damage (TABLE 1). A severe reflux grade (IV/V) had a 3.3 greater chance to be investigated by DMSA scan compared with mild reflux (OR = 3.3, 95%CI = 2.4–4.7,  $p < 0,001$ ).

Of the 450 children investigated, 180 (40%) presented with renal damage at admission, which was bilateral in 53 cases, for a total of 234 (26%) units with renal scars. As expected, there was a significant difference between the methods of investigation in terms of the detection of the presence of renal damage and (TABLE 2) DMSA scan presented a greater chance to demonstrate renal damage than IVP or US (OR = 2.8, 95%CI = 2.0–3.9,  $p < 0,001$ ). The difference remained significant independently of the grade of reflux investigated. Of 151 renal units with mild/moderate reflux (grade I/II/III) investigated by DMSA scan, 60 (40%) presented with renal damage. In contrast, renal scars occurred in only 11% of the 326 units with mild/moderate reflux investigated by IVP or US (OR = 5.5, 95%CI = 3–9,  $p < 0,001$ ).

For severe reflux the difference was also significant. Of 114 renal units investigated by DMSA scan, 128(74%) presented with renal damage, where as renal scars occurred in only 47% of the 100 units investigated by IVP or US (OR = 3, 95%CI = 1.7–5.8,  $p < 0,001$ ).

### *Renal damage and age at diagnosis*

TABLE 3 illustrates the distribution of renal damage according to age at diagnosis (under and over two years). VUR diagnosed after two years of age had a greater chance of showing renal damage at baseline. Of the 360 refluxing units detected after two years, 131(36%) presented renal scars. On the other hand, renal damage occurred in only 89 (27%) of the 325 units diagnosed before two years of age (OR = 1.5, 95%CI = 1.08–2.1,  $p = 0,01$ ). However, when the children were stratified into seven seven groups according to age at diagnosis, there was no correlation between the proportion of renal damage and age group, as can be observed in GRAF. 2. Nevertheless, the groups situated at the extremes of age (fetal and older than six years at diagnosis) had more than 50% of units affected with scars at baseline.

### *Renal damage and reflux grade*

There was a correlation between the presence and severity of renal damage and reflux grade (TABLE 4). There was a strong association between moderate to severe grade of reflux and renal scars. The risk for renal damage of renal units with severe grade (IV/V) was six times greater than the risk for units with mild/moderate reflux (OR = 6, 95%CI = 4–9,  $P < 0,001$ ). GRAF. 3 illustrates

the correlation between reflux grade and occurrence of renal damage. It can be seen that renal scars occurred in approximately 70% of the units with grade IV or V reflux, with severe damage in half of them. The difference persisted independently of the method of investigation. For patients submitted to IVP, the risk for renal damage in renal units with severe reflux was 4.8 times greater compared to the risk for mild reflux units (OR = 4.8, 95%CI = 2–10,  $p < 0,001$ ). The risk was 4.3 times greater for children submitted to DMSA scan (OR = 4.3, 95%CI = 2.5–7.5,  $p < 0,001$ ) and seven greater (OR = 7, 95%CI = 3–19,  $p < 0,001$ ) for those submitted to ultrasonography.<sup>165</sup>

### *Renal damage and gender*

TABLE 5 illustrates the distribution of renal damage according to gender. There was no significant correlation between the presence of renal damage and gender although the boys had a greater chance of renal scars. Of the 201 refluxing units of boys, 76 (38%) presented with renal damage, as opposed to 164 (33%) of the 490 units of girls (OR = 1.4, IC95% = 0.96–1.9,  $p = 0,07$ ). On the other hand, there was a significantly greater risk for presence of moderate/severe renal damage in male gender. Of the 201 refluxing units of males, 58 (29%) presented with moderate to severe renal damage, as opposed to only 87 (17%) of the 490 units of females (OR = 1.9, IC95% = 1.3–2.1,  $p = 0.001$ ).

## **Discussion**

VUR and its nephropathy have been intensely studied in the last two decades. There have been some advances in the understanding of the natural history of reflux and a well-established trend to spontaneous VUR resolution. Moreover, the management of severe VUR has been continuously improved, mainly due to well-conducted multicenter clinical trials.<sup>18,19,20</sup> However, there are still many controversies in our understanding and management of reflux. The increasing detection of VUR in asymptomatic infants by investigation of fetal hydronephrosis or in siblings of affected children challenges our previous knowledge of the clinical course of reflux.

Our study reports data for a series of children and adolescents admitted to a single tertiary center over a period of approximately 30 years. In our opinion, the present series illustrates the changes that have occurred during this period. Since this was a retrospective study there was inevitable heterogeneity in the management of reflux and in the assessment of renal damage. For example, only in the middle of the 1980s did renal scintigraphy become available at our institution. In spite of these considerations, we believe that our data might contribute to identifying some groups at risk of renal damage in a series of primary VUR.

The clinical data for our series are similar to those reported in observational studies in which there was a predominance of reflux in the female gender and white race. Skoog *et al.*<sup>21</sup> reported a series of 545 children with primary VUR, 467 (86%) of them girls and 494 (90%) of white race. In the *International Reflux Study in Children* (IRSC), of the 452 patients enrolled, only 20% were males.<sup>22</sup> There was a predominance of reflux detected by investigation of urinary tract infections although there has been a tendency to an increment of the diagnosis of a symptomatic infants by evaluation of fetal hydronephrosis. There was a predominance of female gender in all ages except the neonatal period. This



finding has been consistently reported in many series of VUR detected 166 by investigation of prenatal hydronephrosis.

Recently, we reported a survey of 11 series of fetal reflux in which there was a 5:1 predominance of boys.<sup>13</sup> This fact was also observed by Yeung et al.<sup>23</sup> in the largest series reported thus far, in which 155 neonates were studied, 117 (75%) of them males. Some hypotheses have been raised to explain these findings. VUR may be underestimated in boys due the low incidence of urinary tract infections in this group.<sup>24</sup> The presence of a transient bladder outlet obstruction in utero is another hypothesis.<sup>25</sup> Anderson and Rickwood<sup>11</sup> suggested that a high intrauterine micturitional pressure in male fetuses might distort the ureterovesical junction, causing reflux and renal damage. In our study, there was renal damage in 40% of the children and in 26% of the renal units evaluated at admission.

There was a significant association between renal damage and the method of investigation, the age of diagnosis of the VUR, the grade of reflux and the gender. In our study, the prevalence of renal damage was influenced by the method of investigation used to evaluate the occurrence of renal lesion. The selection of the method of investigation was determined by two factors, **or**, the period of admission to our unit and the severity of reflux. IVP was almost the only option until the mid-eighties and was applied to most of the patients (68%). After 1990, the selection of the method of investigation was based on the severity of reflux mainly due to the limitation of public health resources. Thus, the DMSA scan was reserved to patients with severe reflux and those with mild reflux were frequently submitted only to ultrasonography. Our data show that the DMSA scan had almost three times the chance to reveal renal scars (OR = 2.8,  $p < 0,001$ ) and this difference was even greater for mild/moderate reflux. A study carried out to compare the accuracy of the three methods used to detect scarred kidneys showed that the sensitivity of DMSA scan, IVP, and US was 94%, 76%, and 65%, respectively.<sup>26</sup> Therefore, we are aware that this fact could underestimate the presence of renal scars, especially localized or small ones. Nevertheless, the prevalence of renal damage at baseline was similar to that found in other studies. Smellie *et al.*<sup>4</sup> reported a prevalence of 25% to 46%, varying according to the age at the time of entry in the study.

Recently, Howard *et al.*<sup>27</sup> compiled several series of VUR from different geographical locations and demonstrated that the prevalence of renal scarring ranged from 27% to 42%. We found a greater proportion of affected units in the extreme ages of diagnosis (neonatal or older than six years). In the group identified by fetal hydronephrosis, 50% of the units presented with renal damage at 167 diagnosis. Recently, in a series of 93 infants, Lama *et al.*<sup>10</sup> reported that renal damage was present in 85% of the refluxing units in the group of prenatal diagnosis and in 63% of those diagnosed after urinary infections. The group of children in which reflux was diagnosed after two years of age had a 50% greater chance of renal damage at baseline (OR = 1.5,  $p = 0,01$ ). The still small proportion of "fetal" reflux in our series, the group with the highest incidence of renal damage, could probably explain this finding. In our series there was a strong association between renal damage and severe grade of reflux. The relationship between the degree of reflux, the occurrence of renal scars and the severity of damage has also been described by other authors.

Skoog *et al.*<sup>21</sup> reported an increasing prevalence of renal scars with the degree of reflux: 5% in grade I, 6% in grade II, 17% in grade III, 25% in grade IV,

and 50% in grade V. There was a strong predominance of more severe renal damage in boys. Males had almost double the chance of occurrence of multiple scars or shrunken kidneys than females (OR 1.9,  $p < 0,001$ ). Yeung *et al.*,<sup>23</sup> in a series of 155 infants with VUR identified by investigation of prenatal hydronephrosis, demonstrated that severe renal damage was six times more frequent in boys. Interestingly, this finding was also observed in old series preceding the prenatal diagnosis era. For example, in a series of 83 infants, Smellie *et al.*<sup>4</sup> reported that a severe degree of reflux and severe renal scarring were highly predominant in boys. Probably today most of these patients would have been identified by prenatal hydronephrosis rather than by clinical presentation of urinary tract infections, poor development or poor renal function. Taken as a whole, our data suggest that there is a group especially susceptible to more complicated VUR with major morbidity and a possible risk of deterioration of renal function. Our retrospective analysis showed that the occurrence of renal damage at entry is associated with the highest degree of reflux, the extreme ages at diagnosis (fetal or older than six y), and male gender. Recent clinical studies have demonstrated that renal damage is present at birth in infants, mostly boys, with fetal reflux before any urinary tract infection.

On a speculative basis, we may infer that most of our male patients with severe renal damage who later presented with renal infections today would be identified by prenatal ultrasonography. At present, many clinical studies have detected renal damage at birth in patients with fetal reflux<sup>11,12,23,28,29,30</sup> Thus, it is becoming clear that there are at least two distinct groups of children with reflux: a group, predominantly boys, with gross degrees of reflux and congenital renal lesion and a group, predominantly girls, with mild degrees of reflux and repeated febrile urinary infection leading to acquired localized nephropathy.<sup>31</sup> In conclusion, the severity of VUR and of renal damage varies widely in large series of children and adolescents. Clinical observational studies can contribute to the classification of patients into homogeneous risk groups, with the possibility of adapting the management of VUR to each group according to their risk of renal damage. Prospective studies with protocols addressed at stratified groups could improve the clinical approach to VUR.

### *Acknowledgements*

This study was partially supported by Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Pró-Reitoria de Graduação (PRPG-UFMG). M.R.P. and S.B.V. were the recipients of CNPq fellowships, and C.C.M. was the recipient of a PAD fellowship.

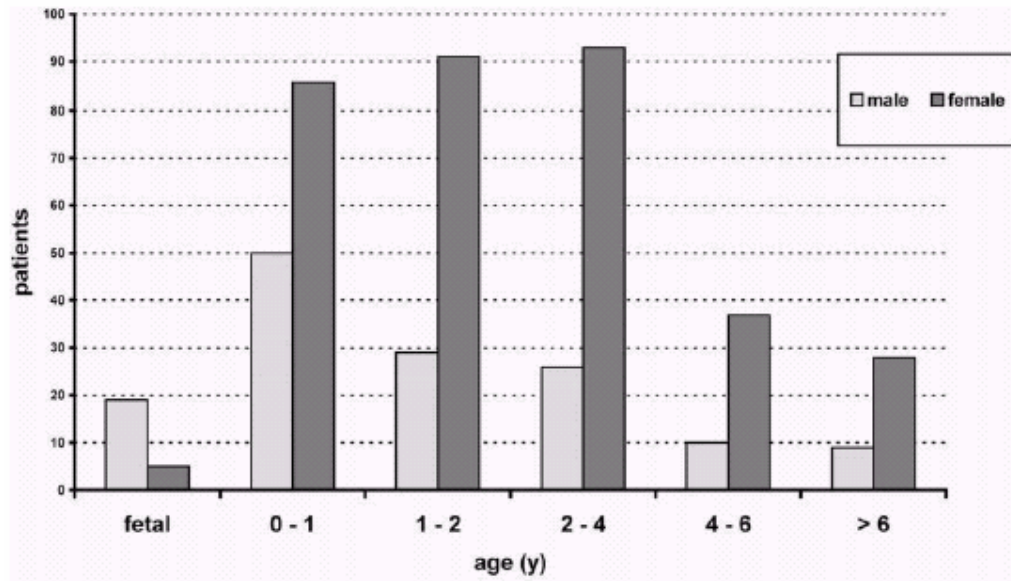
### **References**

1. Peters PC, Johnson DE, Jackson JH, Jr. The incidence of vesicoureteral reflux in the premature child. *J Urol* 1967; 97: 259–260.
2. Bailey RR. Vesicoureteric reflux in healthy infants and children. In: Hodson J, Kincaid-Smith P, eds. *Reflux Nephropathy*. New York: Masson, 1975: 59–61.

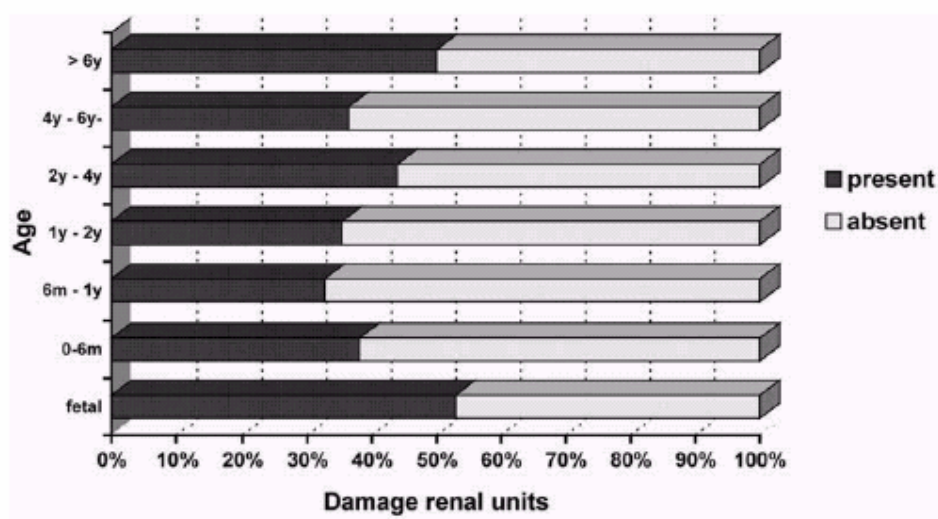
3. Chapman CJ, Bailey RR, Janus ED *et al.* Vesicoureteric reflux: segregation analysis. *Am J Med Genet*1985; 20: 577–584.
4. Smellie J, Edwards D, Hunter N *et al.* Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl*1975; Suppl 4: 65–72.
5. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteralreflux? *Pediatr Radiol* 2000; 30: 587–593.
6. Belman AB. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am*1997; 44: 1171–1190.
7. Dillon MJ, Goonasekera CD. Reflux nephropathy. *J Am SocNephrol* 1998; 9:2377–2383.
8. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinarytract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1: 132–141.
9. Wallace DM, Rothwell DL, Williams DI. The long-termfollow-up of surgically treated vesicoureteric reflux. *Br J Urol*1978; 50: 479–484.
10. Lama G, Russo M, De Rosa E *et al.* Primary vesicouretericreflux and renal damage in the first year of life. *PediatrNephrol* 2000; 15: 205–210.168
11. Anderson PA, Rickwood AM. Features of primary vesicouretericreflux detected by prenatal sonography. *Br J Urol*1991; 67: 267–271.
12. Crabbe DC, Thomas DF, Gordon AC *et al.* Use of 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acidto study patterns of renal damage associated with prenatallydetected vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148: 1229–1231.
13. Oliveira EA, Diniz JS, Silva JM *et al.* Features of primary vesicoureteric reflux detectedby investigation of foetal hydronephrosis. *Int Urol Nephrol*1998; 30: 535–541.
14. Bouchier D, Abbott GD, Maling TM. Radiological abnormalitiesin infants with urinary tract infections. *Arch Dis Child*1984; 59: 620–624.
15. Kincaid-Smith P, Becker G. Reflux nephropathy and chronicatrophic pyelonephritis: a review. *J Infect Dis* 1978; 138: 774–780.
16. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV *et al.* International system of radiographicgrading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study inChildren. *Pediatr Radiol* 1985; 15: 105–109.
17. Dean AG, Dean JA, Coulombier D *et al.* Epi Info, Version 6: aword processing, database, and statistics program for epidemiologyon microcomputers. *Centers for Disease Control andPrevention*, Atlanta, Georgia, U.S.A., 1994.

18. Anonymous. Prospective trial of operative versus nonoperative treatment of severe vesicoureteric reflux: two years' observation in 96 children. *Br Med J* 1983; 287: 171–174.
19. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148: 1667–1673.
20. Smellie JM, Barratt TM, Chantler C *et al.* Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1329–1333.
21. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138: 941–946.
22. Weiss R, Tamminen-Mobius T, Koskimies O *et al.* Characteristics at entry of children with severe primary vesicoureteral reflux recruited for a multicenter, international therapeutic trial comparing medical and surgical management. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148: 1644–1649.
23. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK *et al.* The characteristics of primary vesicoureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997; 80: 319–327.
24. Scott JE. Fetal ureteric reflux. *Br J Urol* 1987; 59: 291–296.
25. Avni EF, Schulman CC. The origin of vesico-ureteric reflux in male newborns: further evidence in favour of a transient fetal urethral obstruction. *Br J Urol* 1996; 78: 454–459.
26. Shanon A, Feldman W, McDonald P, *et al.* Evaluation of renal scars by technetium-labeled dimercaptosuccinic acid scan, intravenous urography, and ultrasonography: a comparative study. *J Pediatr* 1992; 120: 399–403.
27. Howard RG, Roebuck DJ, Yeung PA *et al.* Vesicoureteric reflux and renal scarring in Chinese children. *Br J Radiol* 2001; 74: 331–334.
28. Gordon AC, Thomas DF, Arthur RJ *et al.* Prenatally diagnosed reflux: a follow-up study. *Br J Urol* 1990; 65: 407–412.
29. Burge DM, Griffiths MD, Malone PS *et al.* Fetal vesicoureteral reflux: outcome following conservative postnatal management. *J Urol* 1992; 148: 1743–1745.
30. Ring E, Petritsch P, Riccabona M *et al.* Primary vesicoureteral reflux in infants with a dilated fetal urinary tract. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 523–525.
31. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U *et al.* Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136: 30–34.

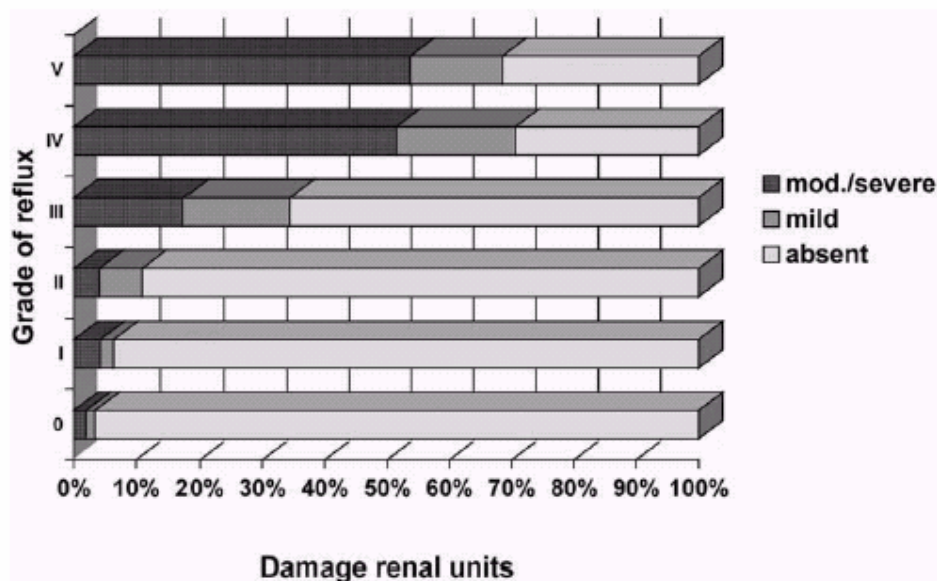
Correspondence ✉  
 Eduardo A. Oliveira, Rua Patagônia  
 515/701, Belo Horizonte, Minas Gerais 30320-080, Brazil  
 Fax: 55-31-32223584  
 E-mail: eduolive@medicina.ufmg.br



GRAFIC 1 - Distribution of patients with VUR according to the age at diagnosis and the gender.



GRAFIC 2 - Correlation between the age at diagnosis and the presence of renal damage.



GRAFIC 3 - Correlation between grade of reflux and occurrence and severity of renal damage.

Table 1. Distribution of grade of reflux according to the methods of investigation of renal damage

Method/grade of reflux	Mild (I/II/III)	Severe (IV/V)	Total
US	151	33	184
IVP	175	67	242
DMSA scan	131	134	265
Total	457	234	691

Method/grade Mild Severe Totalof reflux (I/II/III) (IV/V)US 151 33 184IVP 175 67 242DMSA scan 131 134 265 Total 457 234 691.

*Table 2.* Distribution of renal damage according to the methods of investigation

Method	Units	Renal damage (%)
US	184	29 (16)
IVP	242	53 (22)
DMSA scan	265	144 (54)
Total	691	226 (33)

Method Units Renal damage (%)US 184 29 (16)IVP 242 53 (22) DMSA scan 265 144 (54) Total 691 226 (33).

*Table 3.* Correlation between presence and severity of renal damage and the age at diagnosis

Renal damage/age at diagnosis	<2 y	>2 y	Total
Absent	236	229	465
Mild	36	45	81
Moderate	39	38	77
Severe	20	48	68
Total	331	360	691

Renal damage/age <2 y >2 y Total at diagnosis Absent 236 229 465 Mild 36 45 81 Moderate 39 38 77 Severe 20 48 68 Total 331 360 691.

*Table 4. Correlation between presence and severity of renal damage and the grade of reflux*

Renal damage/grade of reflux	Mild/moderate (I/II/III)	Severe (IV/V)	Total
Absent	382	83	465
Mild	49	32	81
Moderate	26	51	77
Severe	20	48	68
Total	477	214	691

Renal damage/grade Mild/moderate Severe Totalof reflux (I/II/III) (IV/V) Absent 382 83 465 Mild 49 32 81 Moderate 26 51 77 Severe 20 48 68 Total 477 214 691.

*Table 5. Correlation between presence and severity of renal damage and the gender*

Renal damage/ gender	Male	Female	Total
Absent	125	340	465
Mild	18	63	81
Moderate	35	42	77
Severe	23	45	68
Total	201	490	691

Renal damage/ Male Female TotalGender.Absent 125 340 465. Mild 18 63 81. Moderate 35 42 77. Severe 23 45 68. Total 201 490 691.



## APÊNDICE B

*Rev Assoc Med Bras 2004; 50(1): xxxx*  
*SILVA JMP et al.*

### **Características clínicas e laboratoriais à admissão de 483 crianças e adolescentes com refluxo vesicoureteral primário. Estudo retrospectivo.**

José Maria Penido Silva, José Silvério S. Diniz, Eduardo A. Oliveira\*, Viviane S. P. Marino, Mariana R. Pimenta, Carolina C. Matos, Samana B. Vieira.

Trabalho realizado na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas e Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

### **Resumo**

*Objetivos.* avaliar retrospectivamente as características clínico-radiológicas dos pacientes admitidos com refluxo vesicoureteral primário (RVU) entre 1969 e 1999. *Métodos:* pacientes com RVU primário foram submetidos a um protocolo de avaliação clínica, laboratorial e radiológica e acompanhados longitudinalmente. Na admissão, após controle da bacteriúria e do início da quimioprofilaxia, foram realizadas avaliação laboratorial e estudo de imagens do trato urinário. Esta consistiu de uretrocistografia miccional, urografia excretora, cintilografia renal (DMSA) e ultra-sonografia. Para o presente estudo, foram utilizados os dados obtidos na admissão. *Resultados:* 483 pacientes foram admitidos nesse período. Houve predomínio do sexo feminino (70%) e da cor branca (70%). A média de idade ao diagnóstico foi de 26 meses, sendo que 92,5% das crianças já haviam apresentado infecção urinária. Foram analisadas 710 unidades renais. A distribuição do grau de refluxo foi: grau I (49; 7%); II (254; 36%); III (190; 26%); IV (161; 23%) e V (56; 8%). Um total de 249 unidades renais apresentou dano renal à admissão. A distribuição quanto à intensidade da lesão foi: leve (36%), moderada (34%) e grave (30%). Houve risco significativamente maior de lesão renal grave no sexo masculino (OR = 1,74, IC95% = 1,2 – 2,5, p = 0,002). *Conclusão:* o RVU predominou no sexo feminino e, em sua maioria, apresentou-se com graus leves a moderados. Contudo, houve alto percentual de dano renal à admissão e tendência à maior morbidade no sexo masculino.

Unitermos: Refluxo vesicoureteral. Nefropatia do refluxo. Fatores de risco. Crianças. Adolescentes.

## Introdução

Refluxo vesicoureteral primário (RVU) é originado de uma anormalidade estrutural da junção ureterovesical, caracterizado por um segmento submucoso anormalmente curto do ureter, permitindo uma ascensão da urina da bexiga até os ureteres e os rins. Estima-se que ocorra em cerca de 1% da população pediátrica e em 30 a 40% das crianças com infecção urinária.<sup>1,2,3</sup> O RVU causa significativa morbidade, principalmente devido às infecções urinárias de repetição. Além disso, é uma das principais causas de insuficiência renal e hipertensão arterial em crianças e adolescentes. Embora não tenha ainda sido demonstrado de maneira inequívoca uma relação causal entre refluxo, infecção urinária e dano ao parênquima renal, as evidências de estudos clínicos e experimentais têm demonstrado forte associação entre esses eventos. Aproximadamente 10% dos pacientes acometidos apresentam mau prognóstico, em termos de função renal, a longo prazo.<sup>4,5</sup>

Nos últimos anos, um maior conhecimento do curso clínico do RVU tem permitido uma abordagem mais racional e eficaz desse problema. Uma diversidade de fatores tem contribuído para esses avanços, incluindo aprimoramentos tecnológicos na obtenção de imagens do trato urinário, diagnóstico neonatal do refluxo através da investigação da hidronefrose fetal e estudos prospectivos controlados que avaliam a melhor conduta para esses pacientes.<sup>1,2</sup> Além disso, os avanços no conhecimento de biologia molecular têm permitido um domínio mais preciso da etiopatogênese do refluxo.<sup>1</sup> O presente estudo teve sua origem na análise retrospectiva de uma casuística de crianças com RVU admitidas entre 1969 e 1999 na Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG. Tem como principal objetivo descrever as características clínicas, laboratoriais e radiológicas obtidas na admissão desses pacientes e avaliar preliminarmente os principais fatores associados à presença de dano renal.

## Métodos

### *Pacientes*

Os dados foram obtidos retrospectivamente dos prontuários das crianças com refluxo vesicoureteral primário encaminhados à Unidade de Nefrologia Pediátrica - Hospital das Clínicas-UFMG entre 1969 e 1999. Os pacientes foram admitidos para investigação de infecção do trato urinário e outros sinais e sintomas, tais como incontinência urinária, enurese e hidronefrose fetal. Para a análise, foram excluídos os casos de refluxo secundário associado à válvula de uretra posterior, ureterocele, bexiga neurogênica, entre outros. Desses prontuários, foram anotados: sexo, idade, pressão arterial, infecção urinária e níveis séricos de uréia e creatinina. Após comprovação da ausência de bacteriúria, foram realizados os exames de imagem, incluindo-se ultra-sonografia (US) do trato urinário e uretrocistografia miccional (UCM). O refluxo vesicoureteral foi classificado em cinco graus, de acordo com o *International Reflux Study Committee*.<sup>6</sup> Para a análise estatística, o refluxo também foi classificado em leve (graus I e II) e moderado/grave (III a V). Para avaliação do trato urinário superior, foram utilizados os seguintes exames: urografia excretora (UE), cintilografia estática por TC99m-DMSA (DMSA) e US. Dos 483 pacientes admitidos, 98% foram submetidos a pelo menos um método de imagem para

avaliação da presença de dano renal. Contudo, os três métodos não foram realizados uniformemente em todos os pacientes. O método mais freqüente foi o DMSA, realizada em 189 (40%) pacientes na admissão, seguido de UE em 164 casos (35%) e US em 119 pacientes (25%). O dano renal foi classificado em leve (apenas cicatriz localizada), moderado (múltiplas cicatrizes) e grave (rim contraído).<sup>7</sup> O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da UFMG em fevereiro de 2002.

### *Análise estatística*

Para a realização do estudo, foi construído um banco de dados no programa Epi Info, versão 68. Para a comparação de proporções, foi utilizado o teste do qui-quadrado. Foi também utilizado o cálculo da *odds ratio* (OR) e do intervalo de confiança a 95% (IC95%) para a comparação de risco entre os grupos.

## **Resultados**

### *Dados clínicos na admissão*

Um total de 483 pacientes com RVU foi admitido no período estudado: 24 (5%) entre 1969 e 1979, 131 (27%) entre 1980 e 1989 e 328 (68%) entre 1990 e 1999. Houve predomínio do sexo feminino (70%) e da cor branca (70%). A maioria dos pacientes foi encaminhada devido a infecção urinária (92,5%) e hidronefrose fetal (5%). A média de idade ao diagnóstico foi de 26 meses e mediana de 19 meses (um a 168 meses). No GRAF. 1 pode ser observada a distribuição da idade quando do diagnóstico em relação ao sexo. Nota-se que o diagnóstico do RVU apresentou preponderância no sexo feminino em todas as faixas etárias, exceto no grupo diagnosticado na investigação de hidronefrose fetal. Até o primeiro ano de vida o RVU já havia sido detectado em 47% dos meninos e em apenas 27% das meninas. A mediana de idade do diagnóstico foi de 13 meses para os meninos e de 22 meses para as meninas ( $p = 0,03$ ). Os casos de hidronefrose fetal foram responsáveis por essa diferença; excluindo-os, a mediana de idade do diagnóstico para os meninos seria de 28 meses e para as meninas de 31 meses ( $p = 0,34$ ). A pressão arterial foi avaliada em 401 pacientes à admissão. A pressão arterial sistólica encontrava-se acima do percentil 95 para a idade em 48 crianças (12%). A pressão arterial diastólica apresentou-se acima desse limiar em 36 pacientes (9%). Os pacientes com dano renal grave apresentaram risco três vezes maior de hipertensão arterial à admissão (OR= 3,3, IC95% = 1,5 = 7,5). A função renal foi obtida em apenas 280 pacientes na admissão. A média de uréia sérica foi de 32mg/dl (6 a 230), sendo que 45 pacientes apresentavam valores acima dos limites de referência. A média da creatinina sérica foi de 0,67mg/dl (0,1 a 6,40), sendo que 30 pacientes apresentaram valores acima de 1mg/dl. O risco dos pacientes com dano renal grave bilateral apresentarem creatinina acima de 1mg/dl foi cinco vezes maior (OR = 5, IC95% = 2 ã 12).

### *Dados do refluxo vesicoureteral*

O diagnóstico do RVU foi obtido por uretrocistografia miccional em 461 (95%) dos pacientes e por cistografia radioisotópica direta em 22 casos (5%). Dos 461 submetidos à UCM, 249 apresentavam refluxo bilateral, totalizando 710 unidades para análise. A distribuição do grau de refluxo foi: grau I (49 unidades; 7%); grau II (254; 36%); grau III (190; 26%); grau IV (161; 23%) e grau V (56; 8%). Não houve diferença quanto à gravidade do refluxo quando comparados os lados direito e esquerdo ( $p = 0,6$ ). A distribuição do refluxo quanto ao grau e o lado acometido pode ser observada na TAB. 1.

Os graus moderados a graves do refluxo predominaram nas crianças do sexo masculino, sendo que das 203 unidades com refluxo 71% apresentaram grau moderado a grave de refluxo; em contraste, no sexo feminino, das 507 unidades apenas 52% apresentaram essa distribuição (OR = 2,34, IC95% = 1,6-3,4,  $p < 0,001$ ). O GRÁF. 2 ilustra a distribuição do grau do refluxo de acordo com o sexo. Nota-se que graus elevados de refluxo predominaram no sexo masculino.

### *Dano renal*

Durante todo o período estudado, houve uma alteração dos métodos utilizados na avaliação do trato urinário superior. Dos 472 pacientes avaliados, 152 foram admitidos até 1989. Desses, 104 (69%) foram submetidos à UE, 31 (20%) ao DMSA e 17 (11%) à US. Em contraste, dos 320 pacientes admitidos após 1990, os valores referentes a cada método foram 60 (19%), 158 (49%) e 102 (32%), respectivamente. Dos 472 (944 unidades renais) pacientes avaliados, 194 (41%) apresentavam dano renal à admissão, sendo que em 55 casos a lesão foi bilateral. Assim, um total 249 (53%) unidades renais apresentaram dano renal à admissão. A distribuição quanto à intensidade da lesão foi: leve (89; 36%), moderada (85; 34%) e grave (75; 30%). A presença e a intensidade da lesão renal estiveram associadas ao grau do refluxo. O GRÁF. 3 ilustra a correlação entre o grau do refluxo e a ocorrência de cicatriz renal. Pode ser observado que nas unidades sem refluxo ou com graus leves (I/II), mais de 90% não apresentavam dano renal. Em contraste, nas unidades com refluxo grau IV/V, mais de 70% apresentavam lesão renal, em sua maioria de grau moderado a grave.

A probabilidade das unidades renais com graus de refluxo moderado a grave (III a V) apresentarem dano renal foi significativamente maior. Das 365 unidades renais com grau moderado/grave de refluxo, 188 (52%) apresentavam lesão renal. Das 293 unidades com graus leves (I/II) de refluxo, esse percentual atingiu apenas 10% (OR = 9,3, IC95% = 6 ã 14,  $p < 0,001$ ).

Não houve correlação significativa entre a presença de lesão renal e o sexo do paciente, embora tenha havido maior tendência a risco de dano renal no sexo masculino. Das 284 unidades analisadas do sexo masculino, 86 (30%) apresentaram dano renal na admissão; já das 660 unidades do sexo feminino, em 164 (25%) foi demonstrada lesão renal (OR = 1,31, IC95% = 0,95 ã 1,1,  $p = 0,09$ ). Por outro lado, quando foi avaliada a presença de lesão renal moderada a grave, houve risco significativo maior para o sexo masculino (OR = 1,74, IC95% = 1,2 ã 2,5,  $p = 0,002$ ).

## Discussão

O RVU e sua nefropatia associada têm sido objetos de intensos estudos clínicos e experimentais nas últimas três décadas. Nesse período, alguns avanços foram obtidos no reconhecimento da história natural na doença e na bem estabelecida tendência à resolução espontânea do refluxo. A abordagem do refluxo tem sido aprimorada, especialmente com a realização de ensaios clínicos com amostragem aleatória, procurando discernir a melhor opção terapêutica para o refluxo grave.<sup>9,10,11</sup> O presente estudo relata dados provenientes de uma extensa série de crianças e adolescentes com RVU admitidos em um único centro, por aproximadamente 30 anos. Tratando-se de um estudo retrospectivo, envolvendo uma observação por tão longo tempo, é inevitável que algumas condutas tenham sido modificadas ao longo do período de observação. Por exemplo, a avaliação do trato urinário superior através da cintilografia renal somente se tornou disponível após o final da década de 80 e, assim, houve um nítido aumento na sensibilidade de detecção do dano renal.<sup>12,13</sup>

Mesmo com essas ressalvas, alguns dados do presente estudo podem contribuir para a identificação de grupos de risco para uma lesão renal mais grave e, assim, estabelecer uma abordagem mais eficaz.

Os dados clínicos de nossa série são semelhantes a vários outros estudos descritivos, nos quais houve também predominância do sexo feminino e de pacientes de cor branca. Skoog *et al.*<sup>14</sup> relataram 545 crianças com RVU, sendo 467 (86%) do sexo feminino e 494 (90%) da cor branca. No *International Reflux Study in Children* (IRSC), dos 452 pacientes admitidos, apenas 20% eram do sexo masculino<sup>15</sup>. Em nossa série, a média de idade do diagnóstico foi 36 meses, sendo esse achado também comparável com outras grandes abordagens de refluxo.<sup>14,16</sup> Houve, em nossa casuística, grande preponderância de diagnóstico obtido na investigação após infecção urinária, embora 5% dos nossos casos tenham sido constituídos de refluxo *ifetalí*. Houve predomínio do sexo feminino em todas as faixas etárias, exceto no período neonatal. Esse é um achado que tem sido consistentemente observado quanto ao refluxo diagnosticado na investigação de hidronefrose fetal. Recentemente, compilamos os achados de 11 artigos sobre refluxo fetal, nas quais predominou o sexo masculino, sendo a relação aproximadamente de 5:117. Esse fato também foi observado por Yeung *et al.*<sup>18</sup> na maior série publicada até o presente momento, na qual foram avaliados 155 neonatos, sendo 117 (75%) do sexo masculino.

Várias hipóteses têm sido levantadas para explicar esses achados. O refluxo seria freqüentemente subestimado nos meninos, devido à menor incidência de infecção urinária.<sup>19</sup> Alguns estudos sugerem a presença de obstrução uretral transitória intra-útero no sexo masculino.<sup>20</sup> Anderson e Rickwood<sup>7</sup> sugeriram que uma alta pressão miccional intra-uterina poderia distorcer a junção ureterovesical, causando refluxo e dano renal. Essa hipótese é apoiada pela importante disfunção miccional pós-natal em meninos com refluxo *ifetalí*.<sup>21</sup> Houve uma tendência de diagnóstico mais precoce no sexo masculino, além de um predomínio de graus mais elevados de refluxo nesse grupo de crianças. Esse fato também tem sido observado em recentes publicações. Goldraich *et al.*<sup>22</sup> relataram que o refluxo já havia sido detectado no final do primeiro ano de vida em 56% dos meninos e em apenas 19% das meninas em acompanhamento de 202 crianças com RVU.

Em nosso estudo, foi detectado dano renal em 52% das unidades avaliadas, com predomínio de lesões leves a moderadas. Houve associação de dano renal com graus mais elevados de refluxo e os casos de lesão grave predominaram no sexo masculino. Esse achado também foi coincidente com o estudo de Goldraich *et al.*<sup>22</sup>, no qual foi encontrada uma significativa preponderância de nefropatia do refluxo grave no sexo masculino, independentemente do grau do refluxo. Yeung *et al.*<sup>18</sup> demonstraram que o dano renal grave foi seis vezes mais freqüente no sexo masculino em 155 crianças com RVU detectado na investigação de hidronefrose fetal. Lama *et al.*<sup>23</sup> detectaram dano renal em 85% das unidades renais com refluxo *ifetal*, sendo que no sexo masculino 86% dos rins estavam afetados e no sexo feminino esse percentual atingiu 75%.

Assim, parece haver tendência a uma maior repercussão clínica no sexo masculino. Dados recentes do Registro Italiano de Insuficiência Renal Crônica na Infância mostram que os pacientes do sexo masculino com RVU são o grupo predominante de perda da função renal entre um a 15 anos de idade.<sup>23</sup> No estágio atual do conhecimento, não se pode afirmar que o refluxo e o dano renal associado são meramente expressões separadas de uma mesma anomalia do desenvolvimento ou se há uma relação de causa-efeito entre essas identidades.

Os estudos mais atuais demonstram que parece haver pelos menos dois quadros clínicos distintos de RVU. Um grupo de maior risco, predominantemente do sexo masculino, com graus elevados de refluxo, um alto percentual de lesão renal e freqüentemente com disfunção miccional associada. Esse grupo tem sido muitas vezes identificado na investigação da hidronefrose fetal. O outro grupo seria constituído predominantemente de meninas, com diagnóstico mais tardio do refluxo de grau leve a moderado, infecções urinárias de repetição e presença de cicatrizes localizadas.

Os mecanismos adquiridos de lesão renal têm tido mais ênfase nos estudos da gênese da chamada nefropatia do refluxo. Contudo, recentemente, alguns fatos chamaram mais a atenção para a contribuição dos fatores embriogenéticos na etiopatogenia do dano renal. Apesar da gênese do dano renal associado ao refluxo não ser ainda bem compreendida, fatos recentes têm contribuído para o conhecimento dos mecanismos envolvidos no dano renal. O diagnóstico do RVU a partir da investigação da hidronefrose fetal tem contribuído para uma melhor compreensão da história natural dessa uropatia e de suas conseqüências, antes que fatores intervenientes, tais como infecção urinária, alterem o curso clínico do refluxo. Convincentes evidências de uma associação entre displasia renal congênita e a nefropatia do refluxo têm sido demonstradas.<sup>24,25,26</sup>

Outro importante avanço tem sido relacionado aos estudos da genética e de biologia molecular. Recentemente, Feather *et al.*<sup>27</sup> identificaram um *locus* sugestivo de RVU no cromossomo 1p13, entre GATA176C01 e D1S1653. Esse achado acoplado aos recentes estudos utilizando cepas mutantes de ratos para os receptores da angiotensina tipo 2 (AT2) pode representar importante passo no entendimento dessa complexa questão.<sup>28, 29</sup>

Concluindo, inegavelmente houve progresso no conhecimento do RVU na última década. Os estudos clínicos mais recentes, incluindo a presente série, parecem apontar para grupos distintos de morbidade do refluxo. Nossos resultados podem contribuir na identificação de um grupo de crianças e

adolescentes com maior risco de dano renal já na admissão e, portanto, com risco de evolução com comprometimento da função renal e da pressão arterial.

Contudo, uma ressalva importante deve ser mencionada em relação ao nosso estudo. Trata-se, como enfatizado, de um estudo retrospectivo com suas inerentes limitações. Em nossa série pode ter havido subestimação do dano renal nos pacientes admitidos nas primeiras décadas do estudo, devido à limitação dos métodos de imagem da época. Assim, deve ser ressaltado que somente estudos prospectivos poderão estabelecer, com segurança, diferentes grupos de riscos e, assim, identificar adequadamente aqueles pacientes que possam merecer abordagem individualizada e mais eficaz.

### **Agradecimentos**

O presente estudo recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). As alunas Mariana R. Pimenta e Samana B. Vieira foram bolsistas de iniciação científica do CNPq e a aluna Carolina C. Matos foi bolsista do programa PAD (Pró-Reitoria de Graduação-UFMG).

Key words: Vesicoureteral reflux. Reflux nephropathy. Risk factors. Children. Adolescents.

### **Summary**

#### **Baseline clinical features of 483 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux: a retrospective study**

*Objectives:* the purpose of the study was to evaluate the clinical/radiological features of patients with primary vesicoureteral reflux (VUR) admitted to a single institution from 1969 to 1999. *Methods:* at admission, after the institution of chemoprophylaxis, patients were investigated by CUM, DMSA, and US. The children were managed with periodical clinical and laboratory evaluations. Analyses were performed with that data obtained at admission. *Results:* a total of 483 patients were enrolled in the protocol. There was a predominance of female gender (70%) and white race (70%). Mean age at VUR diagnosis was 26 months and 92,5% of the patients had urinary infection before admission. A total of 710 refluxing units were analyzed. The distribution of reflux grades was: grade I (49; 7%); II (254; 36%); III (190; 26%); IV (161; 23%) e V (56; 8%). Approximately one half of the units analyzed were from patients presenting renal damage at admission. The distribution of the severity of renal damage was as follows: mild (36%), moderate (34%), and severe (30%). There was a significant risk of severe renal damage for the male gender (OR = 1.74, 95% CI = 1.2 ã 2.5, p = 0,002). *Conclusion.* there was a predominance of VUR among females and most presented a mild or moderate degree. However, there was a high percentage of renal damage at admission and tendency to greater morbidity for the male gender.

Key words: Vesicoureteral reflux. Reflux nephropathy. Risk factors. Children. Adolescents.

Correspondência ✉  
 Rua Patagônia, 515/701  
 Cep: 30320-080 – Belo Horizonte – MG  
 E-mail: eduolive@medicina.ufmg.br  
 Fax: (031) 224-3088

## Referências

1. Belman AB. A perspective on vesicoureteralreflux. *Urol Clin North Am* 1995; 22:139-150.
2. Belman AB. Vesicoureteral reflux. *Pediatr ClinNorth Am* 1997; 44:1171-1190.
3. Smellie JM. Vesico-ureteric reflux. *ActaPaediatr* 1999; 88:1182-1183.
4. Bailey RR. The pathogenesis of vesicouretericreflux and reflux nephropathy what are welearning from antenatal ultrasonography? *N ZMed J* 1992; 105:423.
5. Dillon MJ, Goonasekera CD. Refluxnephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2377-2383.
6. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV *et al.* International system of radiographic grading ofvesicoureteric reflux. International RefluxStudy in Children. *Pediatr Radiol* 1985;15:105-109.
7. Anderson PA, Rickwood AM. Features ofprimary vesicoureteric reflux detected byprenatal sonography. *Br J Urol* 1991; 67:267-271.
8. Dean AG, Dean JA, Coulombier D. Epi Info,Version 6: a word processing, database, andstatistics program for epidemiology onmicrocomputers. *Centers for Disease Controland Prevention*, Atlanta, Georgia, U.S.A.,1994.
9. Prospective trial of operative versus nonoperativetreatment of severe vesicouretericreflux: two yearsí observation in 96 children.*Br Med J* 1983; 287:171-174.
10. Weiss R, Duckett J, Spitzer A. Results of arandomized clinical trial of medical versusurgical management of infants and childrenwith grades III and IV primary vesicoureteralreflux (United States). The International RefluxStudy in Children. *J Urol* 1992; 148:1667-1673.
11. Smellie JM, Barratt TM, Chantler C *et al.* Medicalversus surgical treatment in children withsevere bilateral vesicoureteric reflux andbilateral nephropathy: a randomised trial.*Lancet* 2001; 357:1329-1333.
12. Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH.Urography versus DMSA scan in children withvesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 1989;3:1-5.



13. Goonasekera CD, Gordon I, Dillon MJ. 15-year follow-up of reflux nephropathy by imaging. *Clin Nephrol* 1998; 50:224-231.
14. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987; 138:941-946.
15. Weiss R, Tamminen-Mobius T, Koskimies O *et al.* Characteristics at entry of children with severe primary vesicoureteral reflux recruited for a multicenter, international therapeutic trial comparing medical and surgical management. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148:1644-1649.
16. Ozen HA, Whitaker RH. Does the severity of presentation in children with vesicoureteric reflux relate to the severity of the disease or the need for operation? *Br J Urol* 1987; 60:110-112.
17. Oliveira EA, Diniz JS, Silva JM *et al.* Features of primary vesicoureteric reflux detected by investigation of fetal hydronephrosis. *Int Urol Nephrol* 1998; 30:535-541.
18. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK *et al.* The characteristics of primary vesicoureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997; 80:319-327.
19. Scott JE. Fetal ureteric reflux. *Br J Urol* 1987; 59:291-296.
20. Avni EF, Schulman CC. The origin of vesicoureteric reflux in male newborns: further evidence in favour of a transient fetal urethral obstruction. *Br J Urol* 1996; 78:454-459.
21. Sillen U. Bladder dysfunction in children with vesico-ureteric reflux. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:40-47.
22. Goldraich NP, Goldraich IH. Followup of conservatively treated children with high and low grade vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 1992; 148:1688-1692.
23. Lama G, Russo M, De Rosa E *et al.* Primary vesicoureteric reflux and renal damage in the first year of life. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:205-210.
24. Stecker JF, Jr., Rose JG, Gillenwater JY. Dysplastic kidneys associated with vesicoureteral reflux. *J Urol* 1973; 110:341-343.
25. Hinchliffe SA, Chan YF, Jones H *et al.* Renal hypoplasia and postnatally acquired cortical loss in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:439-444.
26. Risdon RA, Yeung CK, Ransley PG. Reflux nephropathy in children submitted to unilateral nephrectomy: a clinicopathological study. *Clin Nephrol* 1993; 40:308-314.

27. Feather SA, Malcolm S, Woolf AS *et al.* Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogeneous, with a locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet* 2000; 66:1420-1425.
28. Woolf AS, Beales PL, Feather SA. Human malformation syndromes: lessons in kidney differentiation. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1999; 29:329-339.
29. Woolf AS. A molecular and genetic view of human renal and urinary tract malformations. *Kidney Int* 2000; 58:500-512.

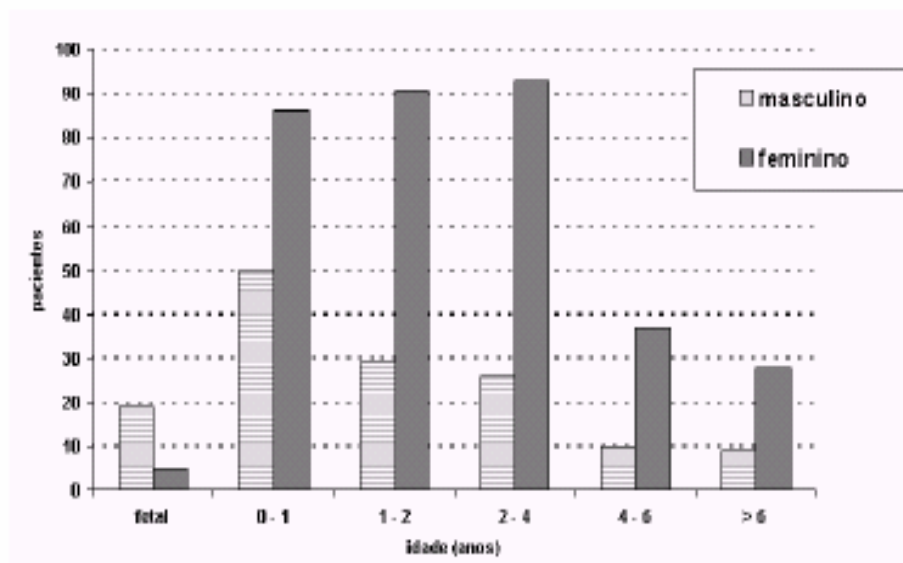


GRÁFICO 1

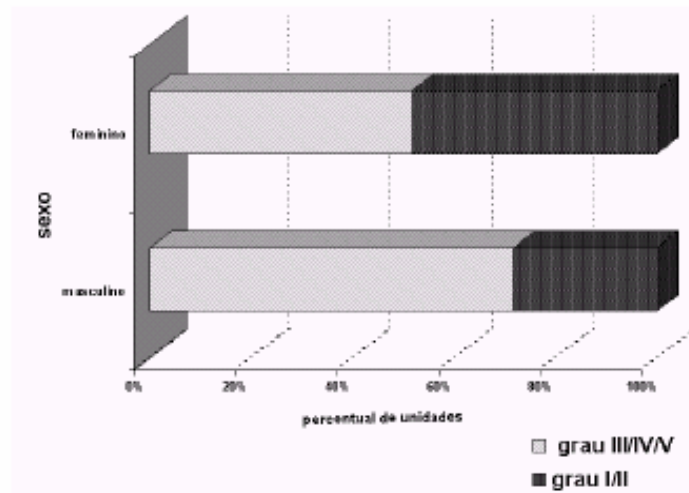


GRÁFICO 2

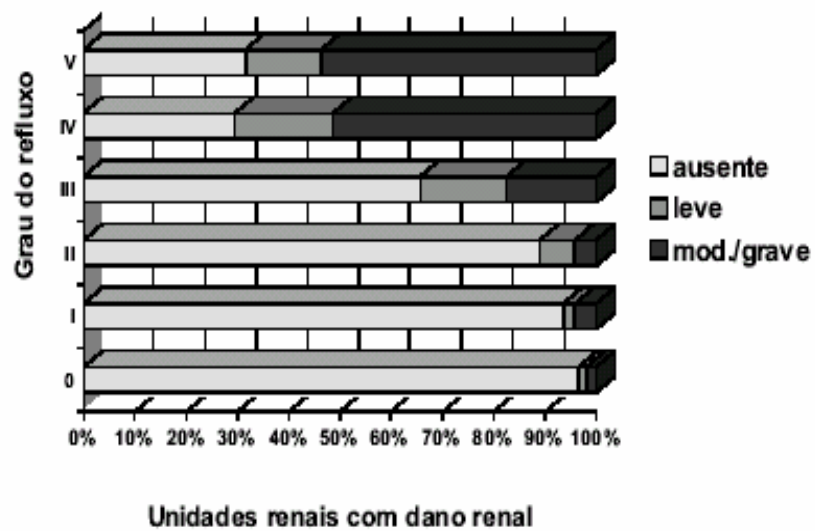


GRÁFICO 3

Tabela I - Distribuição do refluxo de acordo com o grau e o lado acometido

<u>Grau</u>	<u>Direito</u>	<u>Esquerdo</u>	<u>Total</u>
I	23	26	49
II	130	124	254
III	86	104	190
IV	84	77	161
V	26	30	56
<b>TOTAL</b>	<b>349</b>	<b>361</b>	<b>710</b>