

Nefropatia de Refluxo

Carmen do Carmo¹, Conceição Mota², Elói Pereira³

RESUMO

A nefropatia de refluxo caracteriza-se pela presença de cicatrizes renais, focais ou difusas, secundárias a lesões irreversíveis do parênquima renal. É uma causa importante de insuficiência renal crónica em idade pediátrica e tem uma evolução clínica insidiosa. Pretende-se fazer uma abordagem teórica da etiologia, patogenia, estudo complementar de diagnóstico e complicações da doença. Serão também debatidos os aspectos controversos que rodeiam a prevenção e o tratamento das complicações que continuam a ser um desafio permanente e actual.

Palavras-chave: refluxo vésico-ureteral, nefropatia de refluxo

Nascer e Crescer 2009; 18(3): 181-184

INTRODUÇÃO

A nefropatia de refluxo (NR) caracteriza-se pela presença de cicatrizes renais, focais ou difusas, secundárias a lesões irreversíveis do parênquima renal, que são identificadas como zonas de hipocaptação no cintigrama renal realizado com 99mTC-DMSA⁽¹⁾.

Esta designação foi adoptada na década de setenta por Bailey em substituição do termo pielonefrite crónica, com o intuito de salientar a importância do refluxo vesico-ureteral (RVU) como causa da lesão renal⁽²⁾.

Nesta patologia há a distinguir dois tipos de cicatrizes, as primárias ou con-

génitas e as adquiridas. As primeiras estão associadas a um desenvolvimento metanéfrico anormal e surgem na ausência de infecção do tracto urinário (ITU), e as segundas são sequelas de um ou vários episódios de pielonefrite aguda, na presença de RVU, com entrada de urina infectada para os canais colectores através das chamadas papilas refluxivas⁽³⁾.

Esta patologia é uma causa significativa de hipertensão arterial (HTA) e doença renal crónica (DRC) em idade pediátrica, por essa razão os doentes devem ser vigiados de forma a detectar, precocemente, proteinúria e/ou elevação da pressão arterial, e assim prevenir ou atrasar a progressão para a insuficiência renal crónica (IRC) terminal.

As diferentes abordagens na prevenção e no tratamento das complicações contribuem para a controvérsia que continua a rodear esta entidade, tornando-a por esse motivo um desafio permanente e actual⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da NR na população correlaciona-se directamente com a incidência do RVU. Em idade pediátrica, a frequência do RVU chega a ser de 17,2%, e um terço destes doentes desenvolvem NR⁽¹⁾.

Vários factores parecem influenciar o aparecimento das lesões renais, nomeadamente, o sexo, a raça, a idade da primeira pielonefrite aguda nas crianças com RVU, o número de ITU's, o grau de RVU e, por último, a predisposição genética.

Várias séries demonstraram uma maior prevalência de NR no sexo feminino, contudo as cicatrizes renais associadas a complicações como a IRC são mais frequentes no sexo masculino^(3,5).

O factor racial também parece influenciar o desenvolvimento da doença, porque se verifica que as crianças de raça negra têm uma menor incidência de RVU⁽⁵⁾.

A idade em que a criança com refluxo tem o primeiro episódio de pielonefrite aguda, assim como o número de infecções, também se correlacionam com a gravidade das lesões renais, sendo a incidência de cicatrizes renais de 23.7% em crianças em que a primeira ITU ocorreu com menos de 2 anos, 9.8% nas com idade entre os 2 e os 4 anos, e 4.6% nas de idade superior a 5 anos⁽⁵⁾. Mais ainda, o aparecimento de cicatrizes renais está directamente relacionado com o número de infecções altas do aparelho urinário⁽⁵⁾.

O aparecimento de NR correlaciona-se, ainda, com o grau de refluxo. Assim, a incidência de NR é de 50% nas crianças com ITU e RVU com dilatação (grau III-V) e de 17% nas crianças com ITU e RVU sem dilatação (grau I-II)⁽¹⁾.

PATOGENIA

Ao descrever os mecanismos patogénicos que estão na origem da NR há que distinguir dois tipos de lesões, as cicatrizes primárias que estão relacionadas com um desenvolvimento metanéfrico anómalo e as adquiridas associadas ao RVU e às ITU's^(3,5).

A NR primária surge no contexto de RVU pré-natal, sem evidência de ITU associada. Os rins são pequenos e irregulares, e ao exame histológico são displásicos, apresentam tecido renal primitivo, fibrose medular e áreas de tecido anómalo como por exemplo tecido cartilaginoso. Este tipo de lesão renal surge, frequentemente, associada a patologia urológica, como por exemplo, duplicidade do siste-

¹ Assistente Hospitalar de Nefrologia

² Assistente Graduada de Nefrologia do Hospital Maria Pia

³ Chefe de Serviço de Nefrologia do Hospital Maria Pia

ma colector, obstrução alta do aparelho urinário ou válvulas da uretra posterior⁽⁶⁾. Uma das teorias propostas para explicar a displasia renal, refere que esta é devida a uma anomalia do desenvolvimento do leito ureteral com incorrecta indução do blastema metanéfrico, por alteração da expressão de um complexo sistema de receptores e factores de transcrição⁽⁷⁾. Uma outra teoria aponta a obstrução ao fluxo normal de urina como o factor responsável pela displasia renal⁽⁸⁾.

A NR adquirida resulta de um ou vários episódios de pielonefrite aguda, em doentes com RVU, em que a urina infectada ao entrar nos canais colectores através das papilas refluxivas, desencadeia uma resposta inflamatória e imunológica, e causa uma lesão cicatricial. Esta resposta envolve vários mediadores bioquímicos, tais como, as citocinas, o óxido nítrico, as prostaglandinas e a angiotensina II. Inicia-se com a apresentação dos antígenos pelo complexo major de histocompatibilidade II aos linfócitos T e B, que por sua vez libertam vários mediadores, dos quais se destacam a interleucina-6 (IL-6) e o factor de necrose tumoral (TNF- α). A primeira, é responsável pela activação de mais linfócitos T e B e o segundo, pela libertação de radicais livres de oxigénio e enzimas líticas, pelas células da resposta inflamatória. O óxido nítrico, também, desempenha um papel importante, ao activar as células de resposta inflamatória, ao favorecer a apoptose celular e ao estimular o aumento de matriz extra-celular através da TGF- β . As prostaglandinas, por seu lado, estimulam a produção de matriz extra-celular e a angiotensina II, hormona que induz o crescimento vascular, estimula a síntese de fibronectina e de matriz extra-celular e, interfere na regulação do tónus vascular através da sua acção vasoconstritora, que compromete a vascularização local⁽¹⁾. Ao exame histológico observa-se colapso e hialinização do tufo glomerular com fibrose periglomerular e hipertrofia do tecido são adjacente, espessamento da membrana tubular com atrofia das células epiteliais, colapso do lúmen tubular ou dilatação tubular com cilindros eosinófilicos no seu interior, infiltrado intersticial com células inflamatórias (predominantemente linfóci-

tos, monócitos e plasmócitos) e espessamento da média e da íntima das artérias e arteriolas^(1,3,5).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A NR tem uma evolução clínica silenciosa e, muitas vezes, é diagnosticada após um episódio de ITU (80-86%) ou quando se investigam as suas complicações, nomeadamente, a HTA (10-15%) e a IRC (5%). Os restantes casos são diagnosticados no decurso do estudo de doentes com proteinúria ou litíase renal⁽¹⁾.

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

No passado, a urografia intra-venosa foi considerada o exame complementar de eleição para visualizar as cicatrizes renais, mas actualmente, foi preterida em favor do cintigrama renal com 99mTc-DMSA, que permite visualizar o parênquima renal funcionante, e assim identificar as cicatrizes renais, com uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 98%. Estas aparecem como áreas focais ou generalizadas de hipocaptação do radiofármaco e o seu diagnóstico deve ser efectuado seis a nove meses após o episódio de ITU^(1,5).

A ecografia renal embora não seja um bom método para diagnóstico das cicatrizes renais (sensibilidade de 40-90%) permite acompanhar o perfil evolutivo da doença, nomeadamente, a perda de diferenciação corticomedular, o aumento da ecogenicidade renal e, a ausência de crescimento ou a diminuição de tamanho do rim^(1,5).

COMPLICAÇÕES

A HTA e a IRC são duas das complicações a longo prazo que podem surgir não só em idade pediátrica, mas também ao longo da vida adulta, como consequência da nefropatia cicatricial.

A HTA afecta 10 a 14% das crianças com NR, podendo no entanto esta frequência variar entre 5 e 27%, de acordo com as diferentes séries descritas, e 30 a 38% dos adultos jovens^(1,5). O risco de HTA aumenta com a gravidade das cicatrizes renais, sendo a sua frequência maior nos doentes que têm cicatrizes bilaterais quando comparados com aqueles que

têm cicatrizes unilaterais (58% vs 33%), e nos que têm DRC associada (92%)⁽⁹⁾. Um dos prováveis factores etiológicos da HTA pensa-se que será o aumento da actividade da renina plasmática, embora outros factores também possam contribuir, tais como, a diminuição da síntese de vasodilatadores a nível corticomedular sobretudo nos rins com cicatrizes bilaterais, a hipervolemia associada a DRC e a predisposição genética.

A HTA severa como forma de apresentação clínica é mais frequente no sexo feminino, durante a adolescência, quando não há diagnóstico prévio de NR, mas já há DRC associada. Formas menos graves de HTA são mais frequentes no sexo masculino e são diagnosticadas no contexto de uma NR previamente conhecida⁽¹⁾.

Nos EUA, a NR é a quarta causa de IRC na população pediátrica, e é responsável por 5.3% dos transplantes renais pediátricos e 3.5% das crianças em terapêutica substitutiva da função renal⁽¹⁰⁾. Na Europa, 12 a 24% das crianças com idade inferior a dezasseis anos que iniciaram diálise, apresentaram como factor etiológico responsável pela IRC, a NR⁽¹⁾. O risco de desenvolver IRC é maior nas crianças em que o diagnóstico de RVU é feito depois dos dois anos de idade, no RVU grau V, na presença de cicatrizes renais bilaterais e quando há HTA e proteinúria associadas^(11,12).

A perda progressiva da função renal e o aumento da proteinúria estão associadas, em 90 a 100% dos casos, a lesões glomerulares em zonas não cicatriciais do parênquima renal do tipo hiperfiltração e/ou glomeruloesclerose focal e segmentar com ou sem hialinose. A primeira está presente numa fase precoce da doença e não se relaciona com a intensidade da proteinúria, enquanto que a segunda está presente nos doentes com proteinúria e deterioração da função renal⁽¹⁾.

PREVENÇÃO

A progressão da NR para a IRC terminal é um processo insidioso e assintomático, por isso todos os doentes devem ser sujeitos a avaliações clínicas, laboratoriais e radiológicas periódicas, de forma a prevenir a formação de novas cicatrizes

renais e a diagnosticar, precocemente, o aparecimento de HTA e proteinúria.

Para prevenir a formação de novas cicatrizes renais é necessário evitar a recorrência das ITU's, e para isso, deve ser tratada a disfunção vesical de forma a maximizar a capacidade da bexiga e deve ser efectuado o tratamento do RVU⁽¹³⁾.

Nos últimos anos, o tratamento endoscópico do RVU e a profilaxia antibiótica têm sido objecto de numerosas publicações com resultados discordantes^(13,14,15).

No actual estado da arte, não parece haver evidência suficientemente forte que suporte a profilaxia antibiótica diária na prevenção das ITU's ou das cicatrizes renais nos doentes com RVU grau I-II. Também não parece haver benefício na utilização do tratamento endoscópico quando comparado com a terapêutica antibiótica, nos doentes com RVU grau III-IV. Os doentes com RVU grau V são pouco frequentes e por essa razão não têm sido publicados estudos prospectivos, randomizados e controlados com evidência suficientemente forte para avaliar as opções terapêuticas⁽¹⁶⁾.

Recentemente, Hansson e col. apresentaram os resultados de um estudo prospectivo e randomizado em que compararam a ocorrência de ITU's em duzentas e três crianças com RVU grau III-IV, divididas em três grupos, em que num dos grupos as crianças foram submetidas a profilaxia antibiótica, noutra a correcção endoscópica e no terceiro ficaram apenas em vigilância. Tanto o grupo da profilaxia antibiótica como o da correcção endoscópica tiveram menos frequência de ITU's febris e cicatrizes renais no sexo feminino, quando comparados com o grupo de vigilância⁽¹⁷⁾.

Assim, o tratamento que pode prevenir a IRC terminal nos doentes com RVU não está ainda completamente definido. No entanto, nos doentes com elevado risco de evolução para IRC terminal, tais como os que apresentam RVU grau III a V, os que possuem cicatrizes renais significativas ou os que já apresentam diminuição da taxa de filtração glomerular, o tratamento endoscópico do RVU e a profilaxia antibiótica diária devem ser fortemente considerados, e

os riscos e benefícios discutidos com as famílias⁽¹⁶⁾.

A HTA, também, já foi amplamente demonstrada, como causa de deterioração da função renal, devendo o seu controlo adequado ser um dos objectivos do tratamento da NR. Nestes doentes, devem ser instituídas medidas não farmacológicas, como a perda de peso, o exercício físico, a abstinência tabágica e a dieta hipossalina, e caso estas medidas não sejam suficientes deve ser iniciada terapêutica farmacológica⁽¹⁸⁾.

A quantificação da proteinúria é um dado importante na avaliação da lesão renal, porque mesmo em grau ligeiro pode estar associada à deterioração da função renal. Há trabalhos que demonstram uma elevação do risco para doentes com proteinúria superior a 200 a 300 mg/dia, risco esse que se agrava progressivamente, quando esses valores são superiores a 1 g/dia. Estes doentes devem iniciar terapêutica com IECA de forma a atrasar a progressão da lesão renal^(16,18).

REFLUX NEPHROPATHY: CONTROVERSIES

ABSTRACT

The reflux nephropathy is characterized by the presence of focal or diffuse renal scars, associated to irreversible injuries of the renal parenchyma. It is a cause of chronic kidney disease in paediatric age and has an insidious clinical evolution.

The authors present a review of the aetiology, pathogeny, complementary diagnosis studies, disease complications and principal preventive measures, in order to delay the progression to chronic kidney disease.

Key-words: Vesico-ureteral reflux, reflux nephropathy

Nascer e Crescer 2009; 18(3): 181-184

BIBLIOGRAFIA

1. Navarro M, Espinosa L, Fernandez C. Nefropatia cicatricial. In: Nieto VG, Rodríguez F S, Rodríguez-Itur-

be B, editors. Nefrología Pediátrica. Madrid: Grupo Aula Médica, S.L., 2006;535-43.

2. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. Clin Nephrol 1973;1:132-41.
3. Dillon M, Goonasekera CDA. Reflux Nephropathy. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 2377-2383.
4. Jardim HMPF (1995). Nefropatia de refluxo na criança. Factores preditivos e marcadores precoces de hipertensão arterial e disfunção renal. Tese de Doutoramento em Pediatria. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. 286 pp.
5. Cendron M. Reflux Nephropathy. Journal of Pediatric Urology 2008; 4: 414-421
6. Matsell DG. Renal dysplasia: new approaches to an old problem. Am J Kidney Dis 1998; 32:535-43.
7. Murawski IJ, Gupta IR. Vesicoureteric reflux and renal malformations: a developmental problem. Clin Genet 2006; 69:105-17.
8. Pope JC, Brock JW, Adams MC, et al. How they begin and how they end: classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. J Am Soc Nephrol 1999; 10:2018-28.
9. Kohler J, Tencer J, Thysell H, et al. VUR diagnosed in adulthood. Incidence of urinary tract infections, hypertension, proteinuria, back pain and renal calculi. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:2580-7.
10. NAPRTCS Annual Report, North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, Boston, Mass, USA, 2007.
11. Ardissino G, Dacco' V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Italkid project. Pediatrics 2003; 111: e382-e387.
12. Lahdes-Vasama T, Niskanen K, Rönholm K. Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2491-2497.

13. Jodal U, Smellie JM, Lax H, Hoyer PF. Ten year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatric Nephrology* 2006; (21): 785–792.
14. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *The Journal of Urology* 2008, (179): 674–679.
15. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management - Clinical Guideline. Disponível em: <www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG54fullguideline.pdf>
16. Brakeman P. Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy and end-stage renal disease. *Advances in Urology* (vol. 2008). Disponível em: <www.hindawi.com/journals/au/2008/508949.cta.html>
17. Hansson S, Brandstrom P, Jodal U. Recurrent febrile urinary infections in children randomized to prophylaxis, endoscopic injection or surveillance. Results from the Swedish reflux study. 43rd Annual Scientific Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology. www.espn2009.co.uk
18. Neild GH, Thomson G, Nitsch D, Wolfson RG, Connolly JO, Woodhouse CRJ. Renal outcome in adults with renal insufficiency and irregular asymmetric kidneys. *BMC Nephrology* 2004; (5): 1–10.

CORRESPONDÊNCIA

Carmen do Carmo
Email: pmccferreira@gmail.com