

**MIGUEL ZERATI FILHO**

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO  
REFLUXO VESICoureTERAL  
NA INFÂNCIA**

Experiência de 30 anos em instituição brasileira não  
universitária

**ORIENTADOR: Prof. Dr. João Luiz Amaro**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação  
em Cirurgia, na área de Concentração: “Bases  
Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental”,  
para obtenção do Título de Doutor.

Botucatu  
**2004**

**MIGUEL ZERATI FILHO**

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO  
REFLUXO VESICoureTERAL  
NA INFÂNCIA**

Experiência de 30 anos em instituição brasileira não  
universitária

**ORIENTADOR: Prof. Dr. João Luiz Amaro**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação  
em Cirurgia, na área de Concentração: “Bases  
Gerais da Cirurgia e Cirurgia Experimental”,  
para obtenção do Título de Doutor.

Botucatu  
**2004**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO  
DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Zerati Filho, Miguel.

Diagnóstico e tratamento do refluxo vesicoureteral na infância / Miguel  
Zerati Filho. – 2004.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de  
Medicina de Botucatu, 2004.

Orientador: João Luiz Amaro

Assunto CAPES: 40102068

1. Refluxo vesicoureteral 2. Crianças - Doenças - Tratamento

CDD 616.607

CDD 615.542

Palavras-chave: Diagnóstico; Infância; Refluxo vesicoureteral; Tratamento

## **NOTA EXPLICATIVA**

A forma de apresentação desta Tese de Doutorado segue uma nova orientação do coordenador do curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, com o objetivo de facilitar sua publicação em revista científica. Está dividida em dois capítulos escritos como trabalhos independentes, de acordo com as normas internacionais de publicação em periódicos. O primeiro capítulo consiste na revisão da literatura, abordando o diagnóstico e tratamento do Refluxo Vesicoureteral na infância e o segundo o trabalho propriamente dito.

Tal proposta visa o aprendizado do pós-graduando em redação de artigos científicos e divulgação do conhecimento, contemplando assim, os objetivos finais dos cursos de pós-graduação.

## *Dedicatória*

*A meu pai, **Michel***

*Que espiritualmente permanece a meu lado,  
Pelas oportunidades que nunca teve e me ofereceu.*

*Por tudo que sempre foi*

*Por tudo o que sou*

*À minha mãe, **Fifi***

*Exemplo de dignidade, sabedoria e força.*

*Pela sua dedicação à minha formação,*

*Pelo amor de uma vida inteira.*

*A meus filhos **Ricardo e Rodrigo,**  
Herdeiros de meu caráter, da minha fé e do meu amor.  
Razão maior da minha existência.*

*À minha querida e amada **Valéria,**  
Que encheu minha vida de luz e felicidades.  
Pelo seu carinho, por sua compreensão  
e principalmente pelo seu amor.*

*Às minhas irmãs **Marrê, Malu** e meu cunhado **Wilson,**  
pelo constante afeto, apoio e incentivo, de fundamental  
importância ao longo desta caminhada.*

## *Agradecimentos Especiais*

*Ao Prof. Dr. João Luiz Amaro, meu ex-residente, amigo, chefe, afilhado e irmão. Orientador ímpar e principal responsável por este trabalho.*

*Pelo seu incansável incentivo, conseguindo me motivar mesmo quando parecia ser impossível, por seu exemplo de perseverança e luta.*

*Ao Dr. Adriano Almeida Calado, meu ex-residente e amigo fraterno, que não hesitou em interromper suas atividades diárias, para com muita competência e boa vontade, auxiliar-me na realização deste estudo.*

*Seu entusiasmo me contagiou.*

## ***Agradecimentos***

*Aos amigos e colegas, Drs. Carlos Verona, Cleverson D'Avila e Geovanne de Souza, companheiros de toda hora, com quem percorro as estradas por vezes difíceis da nossa especialidade, por toda amizade, confiança e incentivo ao longo destes anos.*

*Aos amigos nefrologistas, Drs. Georges Bezas, João Barberato, Mário Abbud, Horácio Ramalho, Cristina Salgueiro e Wilson Yamazaki, parceiros de longa jornada, por terem sempre me apoiado e acreditado em mim como homem e como profissional.*

*Ao Instituto de Urologia e Nefrologia, seus funcionários, secretárias e médicos, minha casa e meu lar; razão da minha vida profissional.*

*Ao Prof. Dr. Rubens Rocha Vieira, sua saudosa esposa Stela e família, pela inestimável ajuda, orientações e incentivos, fundamentais no início de minha vida médica.*

*Aos Drs. Sami Zerati, Eliseu Denadai e Rubens Martucci, com quem iniciei a urologia, por me possibilitarem conceber o aprender como um processo contínuo e inacabado.*

*Ao Prof. Dr. Ubirajara Barroso Junior, ex residente, amigo e grande incentivador pela idéia inicial e as orientações carinhosas e seguras no decorrer deste estudo.*

*Ao Prof Dr. José Antonio Cordeiro pela dedicação e entusiasmo na análise estatística dos dados obtidos.*

*Ao Prof. Dr. Antonio Soares de Souza, pela excelente e competente avaliação radiológica e ultra-sonográfica, cuja motivação profissional aumenta a cada ano e contagia a todos.*

*Ao corpo clínico do Instituto de Medicina Nuclear, em especial aos Drs. Eleuses Paiva, Adriana Joaquim, Mário Loio e Carlos Pin, pela avaliação cintilográfica, perfeita e sempre disponível, e sobretudo pelos ensinamentos em nossas inúmeras reuniões.*

*Ao Prof. Dr. Emanuel Burdmann pela valiosa colaboração no curso de Pós-Graduação da FAMERP.*

*À Sr<sup>a</sup> Livia Cais Burdmann pela sua gentileza e eficiência na versão deste estudo para o inglês.*

*Aos secretários e professores do curso de Pós Graduação da FAMERP, pelas orientações seguras e, por me permitirem realizar alguns cursos como aluno especial.*

*Ao curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, funcionários, secretárias e professores, pela orientação, ensinamentos, e principalmente, pela paciência nestes últimos anos.*

*Ao Departamento de Urologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, corpo docente e discente, pela maneira fraterna e gentil que me acolheram ao longo destes anos.*

*À Mara Regina Machado, não só pela excelente digitação do texto, figuras e gráficos, mas pela paciência ímpar e bom humor em nossas intermináveis correções.*

*Aos meus queridos amigos Drs. Agnelo de Oliveira Junior e Evandro Ennes de Lima Junior (Buda).*

*Companheiros de uma vida, que com muita amizade, lealdade e cumplicidade, me fazem sentir forte e preparado.*

*Às crianças que procuram os nossos serviços, portadoras de refluxo vesico-ureteral ou não, para as quais e pelas quais, este estudo foi realizado e que a cada dia me ensinam algo.*

## ÍNDICE

<b>Capítulo I</b>	<b>1</b>
<b>Revisão da Literatura</b>	<b>1</b>
<b>1. Definição e prevalência do refluxo vesicoureteral</b>	<b>2</b>
<b>2. Diagnóstico pré-natal</b>	<b>4</b>
<b>3. Métodos diagnósticos</b>	<b>5</b>
<b>3.a Refluxo vesicoureteral</b>	<b>5</b>
<b>3.b Lesão renal</b>	<b>8</b>
<b>3b.i Ultra-sonografia Renal</b>	<b>9</b>
<b>3b.ii Urografia excretora</b>	<b>10</b>
<b>3b.iii Cintilografia renal</b>	<b>11</b>
<b>4. Tratamento Clínico</b>	<b>12</b>
<b>4.a Quimioterapia profilática intermitente</b>	<b>12</b>
<b>4.b Quimioterapia profilática com dose reduzida</b>	<b>13</b>
<b>5. Tratamento cirúrgico</b>	<b>13</b>
<b>6. Tratamento Clínico X Cirúrgico</b>	<b>16</b>
<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>22</b>
<b>Capítulo II</b>	<b>34</b>
<b>Diagnóstico e tratamento do Refluxo Vesicoureteral na infância</b>	
<b>Experiência de 30 anos em instituição brasileira não universitária</b>	<b>34</b>
<b>Resumo</b>	<b>35</b>
<b>Abstract</b>	<b>37</b>
<b>Introdução</b>	<b>39</b>
<b>Material e Métodos</b>	<b>41</b>
<b>Resultados</b>	<b>44</b>
<b>Discussão</b>	<b>53</b>
<b>Conclusão</b>	<b>58</b>
<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>59</b>

# **Capítulo I**

## **Revisão da Literatura**

## 1. Definição e prevalência do refluxo vesicoureteral

O refluxo vesicoureteral (RVU) é caracterizado pela ocorrência de fluxo retrógrado de urina a partir da bexiga, podendo atingir os ureteres e os rins. É uma das patologias mais importantes da infância e quando não tratada adequadamente apresenta alta morbidade, podendo levar a lesão renal com conseqüente hipertensão arterial e insuficiência renal crônica (IRC) (BAILEY, 1973; STEINHARDT, 1985). GUSMANO & PERFUMO (1993), estudando crianças e adultos jovens em diálise, demonstraram que a nefropatia de refluxo é a patologia responsável pela IRC em cerca de 25% dos casos.

A incidência do refluxo vesicoureteral em crianças saudáveis é extremamente baixa, variando de 0,3% a 1,8% (BELMAN, 1997). ARANT (1992) investigou 1095 neonatos saudáveis, encontrando RVU em apenas 4 (0,36%) crianças. Por outro lado, quando estudamos grupos de crianças com infecção do trato urinário (ITU), a prevalência de RVU é de aproximadamente 50% (SCHULMAN & SNYDER, 1993). A associação entre RVU e ITU pode ser explicada pela predisposição das meninas à ITU. No primeiro ano de vida, a ITU é mais freqüente em meninos do que em meninas, numa proporção de 1,5 para 1 (ASSCHER *et al*, 1973; WIMBERG *et al*, 1974), e a incidência de

ITU em meninos postectomizados é 10 vezes menor que naqueles não postectomizados (WISWELL & HACHEY, 1993).

Na idade pré-escolar, a incidência de ITU aumenta nas meninas, chegando a ser 30 vezes mais freqüente do que em meninos (SAVAGE, 1975).

Desta forma, a incidência de RVU é quatro vezes mais freqüente em meninas do que em meninos (BAILEY, 1973).

## 2. Diagnóstico pré-natal

A utilização de ultra-sonografia de rotina durante o período gestacional tem aumentado o diagnóstico de RVU (SHOKEIR & NIJMAN, 2000). O principal achado no período antenatal é a hidronefrose, que está presente em 0,1 a 1,5% dos nascimentos. Nesses casos, o RVU pode ser identificado em 20 a 40% dos casos (BURGE *et al*, 1992; ZERIN *et al*, 1993).

Vários estudos têm demonstrado que 80% dos RVU em neonatos incidem em meninos, são geralmente de alto grau e bilateral (GORDON *et al*, 1990; YEUNG *et al*, 1997; HERNDON *et al*, 1999).

Lesões renais, mesmo na ausência de ITU, têm sido diagnosticadas em 17 a 51% deste grupo de crianças, provavelmente decorrentes de displasia renal congênita (CRABBE *et al*, 1992; OLIVEIRA *et al*, 1998; STOCK *et al*, 1998).

Mesmo sendo de alto grau (IV e V) o refluxo diagnosticado devido à presença da hidronefrose antenatal tem significativo índice de resolução espontânea (HERNDON *et al*, 1999).

### 3. Métodos diagnósticos

#### 3.a Refluxo vesicoureteral

A uretrocistografia miccional com contraste (UCM) permanece ainda como o principal exame complementar tanto no diagnóstico quanto na classificação do refluxo vesicoureteral (RVU). A classificação proposta pelo “*International Reflux Study Committee*” (1981) é universalmente aceita como padrão-ouro (fig 1).

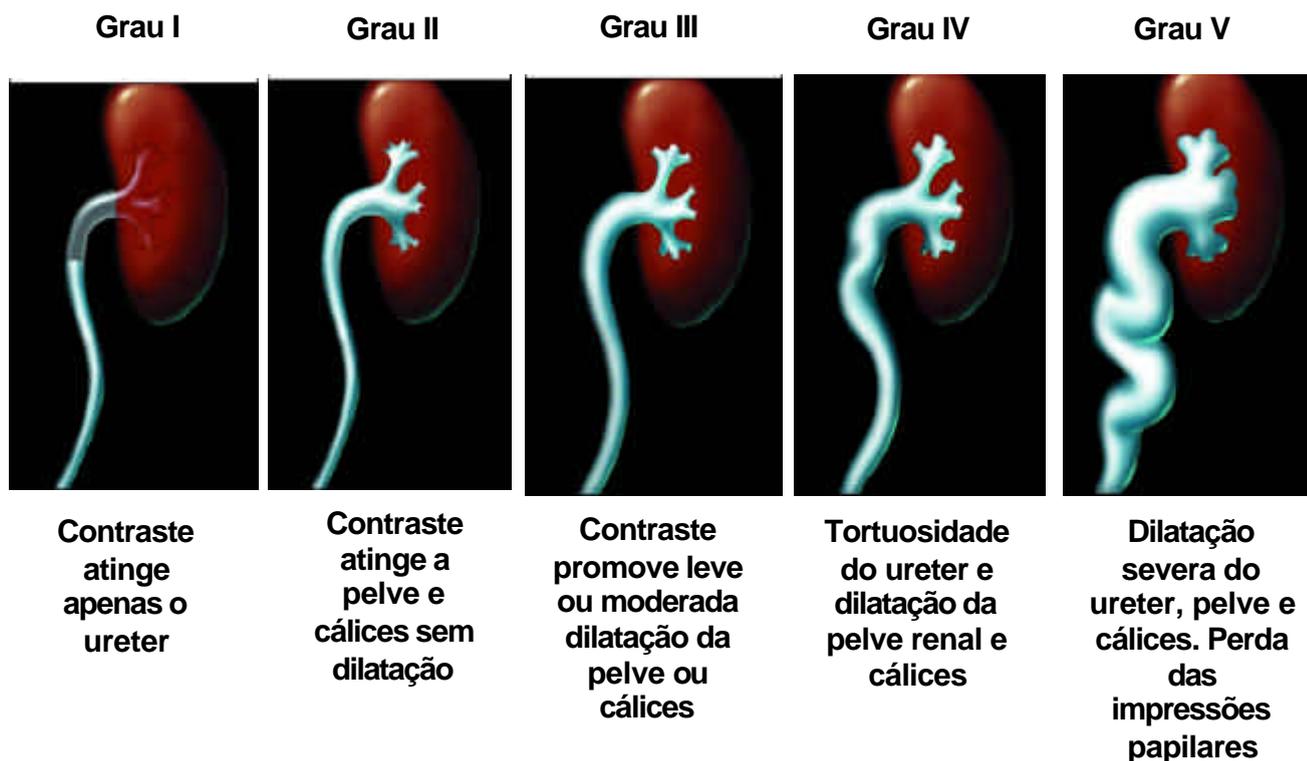


Figura 1. Classificação do RVU pela UCM

Além de classificar o RVU, a UCM permite uma visualização anatômica da bexiga e da uretra. O uso de fluoroscopia durante o exame, assim como a realização de três ciclos de enchimento vesical podem proporcionar maior acurácia no diagnóstico do RVU (LEIBOVIC & LEBOWITZ, 1980; POLITO *et al*, 2000; LEBOWITZ, 2003).

A cistografia radioisotópica pode substituir a radiológica no diagnóstico ou no acompanhamento dos pacientes portadores de RVU (MANDELL *et al*, 1997). Neste exame, um traçador radioisotópico (geralmente o ácido dietiltriaminopentaacético – DTPA) é infundido pela uretra e as imagens são obtidas durante o enchimento e esvaziamento vesical através de uma gama câmara. O método radioisotópico apresenta a vantagem de menor exposição à irradiação, além de manter ao diagnóstico sensibilidade e especificidade semelhantes à UCM. Porém, o exame radioisotópico tem como desvantagem a baixa definição da imagem, não permitindo a avaliação anatômica da bexiga e da uretra, ou mesmo a classificação adequada do RVU. Pode ser utilizado com segurança durante o acompanhamento clínico ou na avaliação do tratamento cirúrgico (WILLI & TREVES, 1983).

Como mencionado anteriormente, na maioria dos casos o RVU é diagnosticado após um episódio de infecção urinária. Nessa população,

aproximadamente 30% das crianças já apresentam lesão renal no momento do diagnóstico (SMELLIE *et al*, 1975).

Apesar de proposta por alguns autores, a investigação radiológica para diagnóstico de RVU em crianças assintomáticas não é adotada na grande maioria dos serviços urológicos (GREENFIELD & WAN, 1996). Os defensores desta prática argumentam que como pode haver casos de lesão renal sem ITU, a investigação rotineira permitiria identificá-los, e conseqüentemente evitar o dano renal. Por outro lado, há autores que selecionam os pacientes para investigar o RVU mesmo em se tratando de crianças portadoras de ITU (BRINDLE, 1994).

O grande obstáculo para a realização da investigação de RVU é que o método diagnóstico melhor e mais eficaz é a uretrocistografia miccional, seja utilizando contraste iodado, seja utilizando radiofármaco. Porém, este exame é invasivo, desconfortável e expõe a criança à irradiação. Alguns novos métodos, como a ultra-sonografia por injeção de albumina intravesical, têm sido propostos (GINERVI *et al*, 1994). No entanto, eles não eliminam a necessidade de sondagem vesical. Por outro lado, testes urinários que poderiam identificar proteínas presentes quando existe lesão renal só apresentam boa acurácia nos casos de RVU bilateral de alto grau (WILLIAMS *et al*, 1993; GINERVI *et al*, 1994).

É consensual, no tratamento da criança portadora de RVU, que o sucesso do tratamento, seja ele conservador ou cirúrgico, não deva ser avaliado somente por sinais clínicos ou pela ausência de ITU (GREENFIELD & WAN, 1996; GOLDRAICH & GOLDRAICH, 1992). Tal julgamento depende da demonstração de que os rins estão crescendo normalmente e de que não há formação de novas cicatrizes.

Atualmente, a maioria dos autores admite que alguns grupos específicos de crianças são identificados como de risco para presença de RVU e, portanto, devem sempre realizar UCM e ultra-sonografia renal (USR) no diagnóstico. São eles: a) Crianças com menos de 5 anos de idade e portadoras de ITU documentada; b) Crianças de qualquer idade com ITU febril (pielonefrite aguda); c) Meninos de qualquer idade com ITU documentada.

### **3.b Lesão renal**

A avaliação completa do paciente portador de RVU inclui, além dos exames que confirmam o diagnóstico e classificam o grau do refluxo, outros exames de imagem responsáveis pela avaliação do trato urinário superior. O objetivo final desses exames é a detecção da nefropatia de refluxo. A nefropatia de refluxo é o conjunto de lesões renais determinadas pelo RVU, semelhantes em distribuição e intensidade àquelas descritas como pielonefrite

crônica (PNC). Pode ser definida por suas características radiológicas, em que o rim se apresenta reduzido de tamanho e, mesmo quando o RVU é bilateral, o comprometimento é sempre assimétrico. A alteração patognomônica é uma área de fibrose ou cicatriz que compromete a espessura do parênquima renal, estando diretamente relacionada a cálices dilatados com perda de impressões papilares (HODSON & EDWARDS, 1960; BAILEY, 1973). A denominação nefropatia de refluxo foi proposta inicialmente por HEALE *et al*, em 1973, mas foi a publicação de BAILEY (1973) que marcou a independência desta entidade clínica do grupo das PNC, individualizando-a como umas das nefrites intersticiais crônicas. HODSON & EDWARDS (1960) demonstraram que o RVU era a principal causa de PNC e observaram que as alterações podiam evoluir até a IRC na ausência de sintomas urinários e, algumas vezes, sem a presença de ITU.

### **3b.i Ultra-sonografia Renal**

O exame inicial mais frequentemente empregado para avaliação do trato urinário superior é a USR, devido a sua facilidade e baixa morbidade. Quando realizada por profissional experiente, permite obter informações importantes como : tamanho renal, presença de hidronefrose, alteração da ecogenicidade e presença de áreas de adelgaçamento do parênquima renal. Além disso, permite

avaliar anormalidades ureterais e vesicais. Para detecção de cicatrizes renais a USR apresenta baixa acurácia, principalmente nas pequenas lesões focais (TASKER *et al*, 1993).

ROEBUCK *et al* (1999), em uma metanálise englobando 10 estudos que compararam a USR e a cintilografia com ácido dimercapto-succínico (DMSA) na detecção de cicatrizes renais, concluíram que a USR apresenta uma sensibilidade entre 37% e 100% e uma especificidade que variou entre 65% e 99%. CALADO *et al* (2002) demonstraram sensibilidade de 66,6% e especificidade de 84,6% da USR na detecção de cicatrizes renais em pacientes portadores de RVU quando comparada com a cintilografia renal.

A maioria dos autores recomenda a realização de USR anual nas crianças em tratamento clínico com o objetivo de acompanhar o crescimento renal.

### **3b.ii Urografia excretora**

A urografia excretora (UGE) era utilizada no passado (OLBING *et al*, 1992) para avaliação do trato urinário superior, porém foi substituída pela cintilografia. Sua utilização para detecção de cicatrizes renais é limitada, principalmente em crianças menores, pois pode ocorrer: dificuldade de visualização do contorno renal devido à superposição gasosa; período latente longo até o desenvolvimento da cicatriz renal, que pode chegar a 2 anos;

dificuldade na mensuração do tamanho renal e na detecção precisa da progressão de cicatrizes pré-existentes (GOLDRAICH *et al*, 1989; GOLDRAICH & GOLDRAICH, 1995).

### **3b.iii Cintilografia renal**

O ácido dimercapto-succínico marcado com tecnécio (DMSA) é um radiofármaco que se acumula preferencialmente na cortical renal, sendo superior à UGE na detecção de cicatrizes renais (MERRICK *et al*, 1980; MERGUERIAN *et al*, 1999). Além de permitir identificar com precisão as cicatrizes, também mede quantitativamente a função de cada rim, expondo o paciente a uma dose de irradiação significativamente menor que a UGE. Outras vantagens deste método são a de não exigir preparo intestinal e a ausência de risco de choque anafilático. Portanto, atualmente, a cintilografia renal com DMSA constitui-se no padrão-ouro para avaliação inicial e acompanhamento do parênquima renal em pacientes portadores de RVU (MOORTHY *et al*, 2004).

## **4. Tratamento Clínico**

O tratamento clínico do RVU foi proposto como uma alternativa à correção cirúrgica, e baseia-se no fato de que a grande maioria das crianças tem resolução espontânea do refluxo durante a fase de crescimento (GREENFIELD *et al*, 1997). No entanto, durante este período de acompanhamento clínico, que pode variar de meses a anos, um único episódio de ITU pode determinar lesão renal irreversível (SCHWAB JR *et al*, 2002).

### **4.a Quimioterapia profilática intermitente**

LENAGHAN *et al*, em 1976, estudaram crianças portadoras de RVU que foram mantidas em acompanhamento clínico sem a utilização de antibiótico profilático. Os episódios de ITU eram tratados apenas quando se manifestavam e as crianças foram observadas durante longo período. Os autores demonstraram elevadas incidências de lesões renais, que ocorriam mais frequentemente em rins previamente lesados (66% contra 21%), mas que acometiam também rins normais. Concluíram ser inaceitável o tratamento intermitente das infecções urinárias nos portadores de RVU. FILLY *et al* (1974) observaram que 12,5% das crianças com rins normais e 62% das crianças com cicatrizes renais no momento do diagnóstico apresentaram novas cicatrizes durante o acompanhamento clínico quando os episódios de ITU

eram tratados de forma intermitente. Outros estudos demonstraram resultados semelhantes (O'DONNELL *et al*, 1969; GOVAN *et al*, 1975), confirmando que o tratamento intermitente aumentava a probabilidade de surgimento de novas lesões renais.

#### **4.b Quimioterapia profilática com dose reduzida**

Posteriormente surgiram estudos mostrando as vantagens da utilização contínua de antibióticos em baixa dose durante o período de acompanhamento. GOLDRAICH & GOLDRAICH (1992) estudaram prospectivamente crianças portadoras de RVU com profilaxia antibiótica, e demonstraram o aparecimento de novas lesões renais em apenas 3% dos casos.

### **5. Tratamento cirúrgico**

O objetivo fundamental de quaisquer das técnicas cirúrgicas para tratar o RVU é restaurar a anatomia e a fisiologia da junção uretero-vesical e eliminar a ocorrência de pielonefrite ( CALADO *et al*, 2000).

A indicação de tratamento cirúrgico do RVU é individualizada e inclui principalmente:

- a) ITU a despeito de profilaxia antibiótica
- b) Não aderência ao tratamento clínico
- c) RVU de alto grau (IV e V) principalmente com alterações renais.
- d) Piora da função renal ou aparecimento de novas cicatrizes.
- e) Associação com outras anormalidades, como divertículo para-ureteral ou duplicidade pielo-ureteral completa.

Basicamente, as técnicas cirúrgicas podem ser: convencional por via extravesical, intravesical ou combinadas; tratamento por injeção endoscópica ou cirúrgica laparoscópica.

Dentre as cirurgias convencionais, a técnica de POLITANO-LEADBETTER, descrita em 1958, ainda é utilizada com índices que podem atingir 97% de sucesso ( BRANNON *et al*, 1973).

A cirurgia de LICH *et al* (1961), modificada por GREGOIR & VAN REGERMORTER (1964) e popularizada no Brasil por ARAP *et al* (1981), consiste na sutura da musculatura vesical sobre o ureter, realizada por via extravesical. Apresenta uma taxa de sucesso entre 90% a 98% ( GREGOIR & SCHUMAN, 1977; CALADO *et al*, 2000).

A técnica de COHEN, caracterizada pelo cruzamento dos ureteres no triângulo vesical, é a mais popular das cirurgias convencionais, sendo realizada

por via intravesical. Tem índices de êxito que variam de 96% a 99% (COHEN, 1975; BURBIGE, 1991; McCOLL & JOSEPH, 1995).

O tratamento endoscópico do RVU descrito por MATOUSCHEK (1981), que utilizava injeção de Teflon® na região sub-ureteral, foi popularizado por O'DONNELL & PURI (1984). Trouxe a vantagem de um tratamento pouco invasivo, com índices de sucesso que variavam de 66% a 92%, dependendo do grau do RVU e do número de injeções.

A possibilidade de migração do Teflon® para outros órgãos (MALIZIA *et al*, 1984) e a dificuldade de sua manipulação no intra-operatório fizeram surgir outros agentes, como colágeno, microimplantes de silicone, condrócitos e macroplastique®, entre outros, que tiveram suas utilizações restritas pela não aprovação do *Food and Drug Administration* (F.D.A.).

Em uma revisão recente, CHERTIN *et al* (2002) voltaram a estudar seus pacientes que haviam sido submetidos à injeção endoscópica de Teflon® e constataram, em um acompanhamento médio de 13 anos, que 95% dos casos curados permaneciam sem refluxo e observaram a ausência de efeitos colaterais.

Em 1995, STEMBERG & LACKGREN apresentaram os resultados iniciais com a injeção endoscópica de Deflux® (Ácido Hialurônico com

microesferas de dextranome) com índice de cura entre 62% e 88% para refluxos grau III e IV respectivamente.

Outros estudos (LACKGREEN *et al*, 2001; PURI *et al*, 2003) confirmaram a eficácia do Deflux® na correção endoscópica do RVU, com resolução de até 86% com uma única injeção, tornando-o uma opção atraente no tratamento do RVU.

O tratamento laparoscópico experimental do RVU foi descrito por ATALA (1993). Devido à dificuldade técnica e de aprendizado, à necessidade de pelo menos dois cirurgiões e, principalmente, em virtude da maior facilidade e do sucesso com outros métodos, tem sido pouco utilizado (SEIBOLD *et al*, 1995).

## **6. Tratamento Clínico X Cirúrgico**

O *Birmingham Cooperative Study* (1987) acompanhou prospectivamente 104 crianças portadoras de RVU com e sem dilatação, comparando o tratamento clínico ao cirúrgico. Os autores observaram não haver nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à incidência de ITU (25% nos dois grupos), à alteração da função e ao crescimento renal, nem progressão ou surgimento de novas cicatrizes

renais. A conclusão foi a de que o tratamento clínico e o cirúrgico apresentam a mesma eficácia na prevenção de novas lesões renais.

No *International Reflux Study in Children (IRSC)* (WEISS *et al*, 1992), foram acompanhadas crianças portadoras de RVU de graus III e IV comparando-se o tratamento clínico ao cirúrgico. A resolução espontânea para portadores de grau III foi de 50% após cinco anos. Por outro lado, quando havia dilatação ureteral (RVU grau IV), 75% das crianças permaneciam com refluxo. Não houve nenhuma diferença na taxa de resolução do RVU quanto ao sexo e, de uma maneira geral, os pacientes portadores de RVU unilateral apresentaram maior índice de resolução (54%) quando comparados aos de RVU bilateral (12%). Os autores demonstraram que o grau do refluxo apresenta influência significativa no índice de resolução espontânea, sendo menos provável o desaparecimento do RVU nos casos mais graves (Grau IV e V) (WEISS *et al*, 1992).

Em relação ao aparecimento de novas lesões renais durante o período de acompanhamento, não houve diferença significativa entre os grupos: 16% das crianças em tratamento clínico apresentaram novas cicatrizes, contra 17% das submetidas à cirurgia. Entretanto, as cicatrizes no grupo cirúrgico ocorreram mais precocemente, nos primeiros 6 meses após a cirurgia, ou nos pacientes que apresentavam obstrução ureteral pós-operatória (OLBING *et al*, 1992).

JODAL *et al* (1992), observaram um número semelhante de episódios de ITU nos dois grupos (38% grupo cirúrgico contra 39% grupo clínico), entretanto, a incidência de pielonefrite foi significativamente menor no grupo cirúrgico (10% contra 21%). Por outro lado, este autor observou que o crescimento renal ocorreu de maneira semelhante nos dois grupos estudados (JODAL *et al*, 1992).

PIEPSZ *et al* (1998), em acompanhamento de 5 anos, observaram não haver diferença estatisticamente significativa no aparecimento de cicatrizes renais, quando comparados os graus de RVU tratados clínica ou cirurgicamente.

Recentemente, OLBING *et al* (2003) publicaram uma atualização do estudo IRSC e demonstraram que o número de novas cicatrizes renais permaneceu inalterado entre os 5 e 10 anos de acompanhamento, independente do tipo de abordagem. Os autores concluem que novas lesões renais raramente ocorrem após os 5 primeiros anos de acompanhamento, tanto no grupo submetido a tratamento clínico como no cirúrgico.

Embora o tratamento cirúrgico apresente baixa morbidade, com índices de sucesso superiores a 95% dos casos (DUCKETT *et al*, 1992; HJALMAS *et al*, 1992), o tratamento conservador, por não ser invasivo, parece ser o mais adequado para a maioria dos casos.

WALKER (1994) resumiu os principais pontos que devem ser considerados quanto à decisão de conduta frente a um caso de RVU: a) A resolução espontânea do RVU pode ocorrer durante o crescimento da criança, porém torna-se menos provável após o início da puberdade; b) O grau de dilatação ureteral pode influenciar na taxa de resolução espontânea do RVU, sendo esta menos provável nos casos de refluxos de graus IV e V; c) O RVU na ausência de ITU parece não causar lesão renal significativa; d) Os esquemas de tratamento profilático geralmente são bem tolerados e apresentam poucos efeitos adversos; e) A cirurgia para correção do RVU apresenta baixa morbidade e alto índice de sucesso.

Atualmente não existe evidência científica da superioridade do tratamento clínico em comparação ao cirúrgico, portanto, a terapêutica deve ser individualizada (JODAL *et al*, 1999; WINGEN *et al*, 1999). Ambas as formas de tratamento apresentam vantagens e desvantagens que devem ser consideradas e compartilhadas com os pais na escolha da melhor terapêutica. Se, por um lado, o tratamento clínico necessita da utilização de antibióticos por um prazo longo e de exames regulares que, apesar de apresentarem baixa morbidade, podem ocasionar certo desconforto, particularmente a UCM, por outro lado, a cirurgia apresenta o risco inerente de uma intervenção cirúrgico-anestésica.

WHEELER *et al* (2003), realizaram recentemente uma metanálise de 8 estudos clínicos envolvendo 859 crianças comparando o tratamento clínico com o tratamento cirúrgico. Os autores demonstraram não haver qualquer diferença significativa com relação ao aparecimento de novas lesões e/ou progressão das antigas nos dois grupos de tratamento.

Existem alguns princípios básicos que norteiam os diferentes esquemas de tratamento clínico do RVU. Todos baseiam-se na utilização de antibióticos em baixas doses (profilaxia), durante um período variável, que pode chegar a vários anos. Deve-se monitorar a função renal e a possível resolução espontânea do RVU com exames periódicos.

CAPOZZA *et al* (2003) sintetizaram as vantagens e desvantagens de cada um dos métodos de tratamento do RVU, com o objetivo de orientar os pais na escolha do melhor tratamento (Tab 1).

Tabela 1 – Informações aos pais para auxílio na escolha do método de tratamento

	<b>Profilaxia antibiótica</b>	<b>Cirurgia</b>	<b>Injeção Endoscópica</b>
<b>Método</b>	Amoxicilina Sulfa Nitrofurantoina Cefalosporina (1x/dia)	Cirurgia Cohen (cruzamento trigonal) Lich-Gregoir (extra-vesical)	Uma injeção (uma 2ª pode ser necessária após 3 meses)
<b>Porcentagem de cura/ano - %</b>	33	>95	71
<b>Complicações</b>	Efeitos colaterais como náuseas, alergias e raras reações sistêmicas	Obstruções ureterais, Sangramento Disfunção miccional, Refluxo contra-lateral	Disúria e hematuria no pós-operatório (24 a 48 h)
<b>Vantagens</b>	Não invasivo Reduz risco de lesão renal	Elevada taxa de sucesso	Bons índices de êxito Não alérgico Biocompatíveis Pode repetir
<b>Desvantagens</b>	Persistência do refluxo Resistência Bacteriana	Invasivo Anestesia Geral Hospitalização 1 a 3 dias Risco de insucesso	Anestesia Geral Risco de insucesso Ambulatorial ou 1 dia de hospitalização

Modificado e adaptado de Capozza, N. BJU Int:92 – 285 – 288 - 2003

## Referências Bibliográficas

1. Bailey RR. The relationship of vesicoureteral reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis- reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1: 132.
2. Steinhardt GF. Reflux nephropathy. *J Urol* 1985; 134: 855.
3. Gusmano R, Perfumo F. Worldwide demographic aspects of chronic renal failure in children. *Kidney Int* 1993; 43: s31-5.
4. Belman AB. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 1171.
5. Arant Jr BS. 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.
6. Schulman SL, Snyder HM 3rd. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy in children. *Curr Opin Pediatr* 1993; 5: 191-7.
7. Asscher AW, Mc Lachlan MSF, Vernier-Jones R. Screening for asymptomatic urinary-tract infection in schoolgirls. A two-centre feasibility study. *Lancet* 1973; 2: 1-4.

8. Winberg J, Anderson HJ, Bergstron T. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1974; 252: 1-20.
9. Wiswell TE, Hachey WE. Urinary tract infections and the uncircumcised state: an update. *Clin Pediatr* 1993; 32: 130-4.
10. Savage DC. Natural history of covert bacteriuria in schoolgirls. *Kidney Int Suppl.* 1975; 4: 90-5.
11. Shokeir AA, Nijman RJM. Antenatal hydronephrosis: changing concepts in diagnosis and subsequent management. *BJU Int* 2000; 85: 987-94.
12. Burge DM, Griffiths MD, Malone PS, Atwell JD. Fetal vesicoureteral reflux: Outcome following conservative postnatal management. *J Urol* 1992; 148: 1743-5.
13. Zerlin JM, Ritchey ML, Chang ACH. Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities. *Radiology* 1993; 187: 157-60.
14. Gordon AC, Thomas DF, Arthur RJ. Prenatally diagnosed reflux: a follow-up study. *Br J Urol* 1990; 65: 407-12.

15. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG.  
The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol* 1997; 80: 319-27.
16. Herndon CD, McKenna PH, Kolon TF, Gonzales ET, Baker LA, Docimo SG. A multicenter outcomes analysis of patients with neonatal reflux presenting with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 1999; 162: 1203-8.
17. Crabbe DC, Thomas DF, Gordon AC, Irving HC, Arthur RJ, Smith SE.  
Use of 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid to study patterns of renal damage associated with prenatally detected vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148: 1229-31.
18. Oliveira EA, Diniz JS, Silva JM, Rabelo EA, Pontes AK, Souza MF.  
Features of primary vesicoureteric reflux detected by investigation of foetal hydronephrosis. *Int Urol Nephrol* 1998; 30: 535-41.
19. Stock JA, Wilson D, Hanna MK. Congenital reflux nephropathy and severe unilateral fetal reflux. *J Urol* 1998; 160: 1017-8.
20. International Reflux Study Committee: medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics* 1981; 67: 392-400.

21. Leibovic SJ, Lebowitz RL. Reducing patient dose in voiding cystomethography. *Urol Radiol* 1980; 2: 103-7.
22. Polito C, Moggio G, La Manna A, Cioce F, Cappabianca S, Di Toro R. Cyclic voiding cystourethrography in the diagnosis of occult vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 39-41.
23. Lebowitz RL. Paediatric urology and uroradiology: changes in the last 25 years. *BJU Int* 2003; 92(Suppl 1): 7-9.
24. Mandell GA, Egli DF, Gilday DL. Procedure Guideline for radionuclide cystography in children. *J Nucl Med* 1997; 38: 1650-4.
25. Willi U, Treves S. Radionuclide voiding cystography. *Urol Radiol* 1983; 5: 161-73.
26. Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand ICS, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int Suppl.* 1975; 8: 65-72
27. Greenfield SP, Wan J. Vesicoureteral reflux: practical aspects of evaluation and management. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 789-94.
28. Brindle M. Urinary tract infection in children: how vigorous should investigation be? *Br Med J* 1994; 309: 609.
29. Ginervi F, Ghiggeri G, Pefumo M, Gusmano R. Urinary proteins in vesicoureteral reflux: when the same thinking leads to different conclusions. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 785-8.

30. Williams MA, Jones D, Noe HN. Urinary N-acetyl-beta-glucosamidase as a screening technique for vesicoureteral reflux. *Urology* 1993; 43: 528-30.
31. 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.
32. Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflex. *Clin Radiol* 1960; 11: 219-31.
33. Heale WF, Weldon AP, Hewstone AS. Relux nephropathy. Presentation of urinary infection in childhood. *Med J Aust* 1973; 9; 1: 1138-40.
34. Tasker AD, Lindsell DR, Moncrieff M. Can ultrasound reliably detect renal scarring in children with urinary tract infection? *Clin Radiol* 1993; 47: 177-9.
35. Roebuck DJ, Howard RG, Metreweli C. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars. *Br J Radiol* 1999; 72: 345-8.
36. Calado AA, Barroso Jr. U, Barroso VA, Souza AS, Zerati-Filho M: Ultrasound evaluation of renal scarring in children with vesicoureteral reflux. *Int. Braz J Urol* 2002; 28: 250-3
37. Olbing H, Claesson I, Ebel KD, Seppanen U, Smellie JM, Tamminen-Mobius T et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with

- vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* 1992; 148: 1653-6.
38. Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 1-5.
39. Goldraich NP, Goldraich IH. Update on dimercaptosuccinic acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 221-6.
40. Merrick MV, Uttley WS, Wild SR. The detection of pyelonephritic scarring in children by radioisotope imaging. *Br J Radiol* 1980; 53: 544-56.
41. Merguerian PA, Jamal MA, Agarwal SK, McLorie GA, Bagli DJ, Shuckett B et al. Utility of SPECT DMSA renal scanning in the evaluation of children with primary vesicoureteral reflux. *Urology* 1999; 53: 1024-8.
42. Moorthy I, Wheat D, Gordon I. Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA as the gold standard. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 153-6.
43. Greenfield SP, Manyan NG, Wan J. Experience with vesicoureteral reflux in children: clinical characteristics. *J Urol* 1997; 158: 574-7.

44. Schwab Jr CW, His-Yang W, Selman H, Smith GH, Snyder HM 3rd, Canning DA. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. *J Urol* 2002; 168: 2594-9.
45. Lenaghan D, Whitaker JG, Jensen F, Stephens FD. The natural history of reflux and long-term effects of reflux on the kidney. *J Urol* 1976; 115: 728-30.
46. Filly RA, Friedland GW, Govan DE, Fair WR. Urinary tract infections in children. Part II-Roentgenologic aspects. *West J Med* 1974; 121: 374-81.
47. O'Donnell B, Moloney MA, Lynch V. Vesico-ureteric reflux in infants and children: results of "supervision", chemotherapy and surgery. *Br J Urol* 1969; 41: 6-13.
48. Govan DE, Fair WR, Friedland GW, Filly RA. Management of children with urinary tract infections: the Stanford experience. *Urology* 1975; 6: 273-86.
49. Calado AA, Barroso Jr U, Müller M EA, and Zerati-Filho M. The Lich-Gregoir ant-reflux procedure: Experience from 118 cases. *Braz J Urol* 2000; 26: 372-7.
50. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1958; 79: 932-41.

51. Brannon W, Ochsner MG, Rosencrantz DR, Whitehead Jr CM, Goodier EH. Experiences with vesicoureteral reflux. *J Urol* 1973; 109: 46-8.
52. Lich R, Hoerttonll, Davis LS: Recurrent urosepsis in children; *J Urol* 1961; 86: 554-55.
53. Gregoir W, Vanregemorter G. Le reflux vesico-ureteral congenital. *Urol Int* 1964; 18: 122-36.
54. Arap S, Abrão EG, Menezes de Goes G. Treatment and prevention of complications after extravesical antireflux technique. *Eur Urol* 1981; 7: 263.
55. Gregoir W, Schulman CC. Die Extravesikale antireflux-plastik. *Urologe A* 1977; 16: 124-7. (author's transl.)
56. Cohen SH. Ureterozystoneotomie: Eine new antirefluxtechnik [ A new technique for reflux prevention] *Aktuelle Urol* 1975; 6: 1.
57. Burbige KA. Ureteral reimplantation: a comparison of results with the cross-trigonal and Politano-Leadbetter techniques in 120 patients. *J Urol* 1991; 146: 1352-3.
58. McCool AC, Joseph DB. Postoperative hospitalization of children undergoing cross-trigonal ureteroneocystostomy. *J Urol* 1995; 154: 794-6.

59. Matouschek E. Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection. *Urologe A*. 1981; 20: 263-4. (author's transl.)
60. O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 289: 7-9.
61. Malizia Jr AA, Reiman HM, Myers RP, Sande JR, Barham SS, Benson Jr RC et al. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of polytef (Teflon). *JAMA* 1984; 251: 3277-81.
62. Chertin B, Colhoun E, Velayudham M, Puri P. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11 to 17 years of follow up. *J Urol* 2002; 167: 1443-6.
63. Stenberg A, Lackgren G. A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results. *J Urol* 1995; 154: 800-3.
64. Lackgren G, Wahlin N, Skoldenberg E, Stenberg A. Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001; 166: 1887-92.
65. Puri P, Chertin B, Velayudham M, Dass L, Colhoun E. Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic Acid copolymer: preliminary results. *J Urol* 2003; 170: 1541-4.

66. Atala A. Laparoscopic technique for the extravesical correction of vesicoureteral reflux. *Dialogues in Pediatric Urology* 1993; 16:12.
67. Seibold J, Janetschek G. Laparoscopic ureteral reimplantation: first clinical experience. Abstracts of the section on urology American Academy of Pediatrics Meeting; 1995. San Francisco: American Academy of Pediatrics; 1995. p 211.
68. Birmingham Reflux Study Group: Prospective trial of operative versus nonoperative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years observation. *Brit Med J* 1987; 295: 237.
69. Weiss R, Tamminen-Mobius T, Koskimies O, Olbing H, Smellie JM, Hirche H 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. Jodal U, Koskimies O, Hanson E, Lohr G, Olbing H, Smellie J et al. Infection pattern in children with vesicoureteral reflux randomly allocated to operation or long-term antibacterial prophylaxis. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148: 1650-2.
71. Piepsz A, Tamminen-Mobius T, Reiners C, Heikkila J, Kivisaari A, Nilsson NJ et al. Five-year study of medical or surgical treatment in

- children with severe vesico-ureteral reflux dimercaptosuccinic acid findings. International Reflux Study Group in Europe. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 753-8.
72. Olbing H, Smellie JM, Jodal U, Lax H. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1128-31.
73. Duckett JW, Walker RD, Weiss R. Surgical results: International Reflux Study in Children-United States branch. *J Urol* 1992; 148: 1674-5.
74. Hjalmas K, Lohr G, Tamminen-Mobius T, Seppanen J, Olbing H, Wikstrom S. Surgical results in the International Reflux Study in Children (Europe). *J Urol* 1992; 148: 1657-61.
75. Walker RD. Vesicoureteral reflux update: effect of prospective studies on current management. *Urology* 1994; 43: 279-283
76. Jodal U, Hansson S, Hjalmas K. Medical or surgical management for children with vesico-ureteric reflux? *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 53-61.
77. Wingen AM, Koskimies O, Olbing H, Seppanen J, Tamminen-Mobius T. Growth and weight gain in children with vesicoureteral reflux receiving medical versus surgical treatment: 10-year results of a

- prospective, randomized study. International Reflux Study in Children (European Branch). *Acta Paediatr* 1999; 88: 56-61.
78. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003; 88: 688-94.
79. Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappos, Patricolo M, Caione P. Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parental reference. *BJU Int* 2003; 92: 285-8.

## **Capítulo II**

### **DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO REFLUXO VESICoureTERAL NA INFÂNCIA**

Experiência de 30 anos em instituição brasileira não  
universitária

## **Resumo**

### **Propósito**

Nosso objetivo foi avaliar crianças com refluxo vesico-ureteral em três diferentes décadas.

### **Material e Métodos**

No período de janeiro de 1970 à dezembro de 2000, foram avaliados retrospectivamente 417 meninas e 94 meninos portadores de refluxo vesicoureteral primário.

Os pacientes foram divididos em 3 décadas: grupo A (1970 a 1980) (n = 80); grupo B (1981 a 1990) (n = 205) e grupo C (1991 a 2000) (n = 226) .

Foram analisadas as manifestações clínicas, resolução espontânea, cicatrizes renais e indicações cirúrgicas.

Utilizamos a Curva de Kaplan-Meier para definir a probabilidade de resolução espontânea.

### **Resultados**

A manifestação clínica mais freqüente foi infecção do trato urinário em 85% dos casos. Em 48,9% o refluxo era unilateral e bilateral em 51,1%, sendo

48 (9,4%), 192 (37,6%), 174 (34%), 74 (14,5%) e 23 (4,5%) graus I, II, III, IV e V respectivamente.

Observou-se cicatrizes renais em 31%, 20,5% e 13,7% nos grupos A, B, C respectivamente. Em 125 crianças foram realizadas correções cirúrgicas do RVU, sendo 24 (30%), 62 (30,2%) e 39 (17,2%) nos grupos A, B, e C; com diminuição significativa no grupo C.

Obtivemos 293 (57,1%) de resolução espontânea, sendo 42 (87,5%), 149 (77,6%), 92 (52,8%), 9 (12,2%) e 1 (4,3%) nos graus I, II, III, IV e V respectivamente.

### **Conclusão**

Notamos redução espontânea significativamente maior nos RVU graus I a III. Houve significativa diminuição na incidência de lesões renais e nas indicações cirúrgicas do RVU na última década.

## **Abstract**

### **Purpose**

Our objective was to evaluate children with vesicoureteral reflux in three different decades.

### **Material and Methods**

From January 1970 to December 2000, 417 girls and 94 boys with primary vesicoureteral reflux were retrospectively evaluated.

Patients were divided into 3 decades, group A (1970 to 1980) (n = 80); group B (1981 to 1990) (n = 205) and group C (1991 to 2000) (n = 226).

Clinical manifestations, spontaneous resolution, renal scars and surgical indications were assessed.

The Kaplan-Meier curve was used to define the probability of spontaneous resolution.

### **Results**

The most frequent clinical manifestation was urinary tract infection in 85% of the cases. Unilateral reflux was observed in 48.9% and bilateral reflux

in 51.1%, 48 (9.4%), 192 (37.6%), 174 (34%), 74 (14.5%) and 23 (4.5%) were grade I, II, III, IV and V respectively.

Renal scars were observed in 31%, 20.5% and 13.7% of the patients in groups A, B, C, respectively. In 125 children VUR repair surgeries were carried out, 24 (30%), 62 (30.2%) and 39 (17.2%) in groups A, B, and C; with a significant decrease in group C.

There were 293 cases (57.1%) of spontaneous resolution, 42 (87.5%), 149 (77.6%), 92 (52.8%), 9 (12.2%) and 1 (4.3%) were grade I, II, III, IV and V, respectively.

### **Conclusion**

A significantly higher rate of spontaneous resolution was observed in grades I to III VUR. There was a significant decrease in the incidence of renal injuries and surgical indications for VUR in the last decade.

## **Introdução**

O refluxo vesicoureteral (RVU) é uma das patologias mais importantes da infância e que, quando não tratada adequadamente, apresenta alta morbidade, podendo levar a lesão renal importante com conseqüente hipertensão arterial e insuficiência renal crônica<sup>1</sup>. A melhor compreensão da fisiopatologia das cicatrizes renais, decorrente da associação entre RVU e infecção do trato urinário (ITU), permitiu um tratamento mais adequado desta moléstia.

Ainda hoje não existe evidência científica da superioridade do tratamento clínico em relação ao cirúrgico, portanto a terapêutica deve ser individualizada<sup>1,2</sup>. Ambas as formas de tratamento apresentam vantagens e desvantagens que devem ser consideradas e compartilhadas com os pais na escolha da melhor conduta. Se, por um lado, o tratamento clínico necessita utilização de antibióticos por prazo longo e exames periódicos que, apesar de baixa morbidade, podem ocasionar certo desconforto, como por exemplo a uretrocistografia miccional (UCM), por outro lado, a cirurgia apresenta o risco inerente a uma intervenção cirúrgico-anestésica.

Nesse contexto, a análise das taxas de resolução espontânea do RVU representa uma informação importante a ser transmitida aos pais, influenciando-os na escolha do tratamento. Diversos estudos realizados na

Europa e nos Estados Unidos determinaram as probabilidades de resolução para portadores de RVU submetidos a acompanhamento clínico. Devido à ausência de dados semelhantes em nosso país, os especialistas têm utilizado esses números na condução dos pacientes e orientação do tratamento.

O objetivo deste estudo foi determinar a taxa de cura espontânea e as curvas de probabilidade de resolução do RVU em crianças acompanhadas durante um período de 30 anos, em uma Instituição Brasileira não universitária.

## Material e Métodos

Dentre os 813 pacientes portadores de RVU tratados em nossa instituição durante o período de janeiro de 1970 a dezembro de 2000, foram avaliadas retrospectivamente 511 crianças que preenchiam os critérios de inclusão abaixo mencionados:

a) ter, no momento do diagnóstico, idade inferior a 10 anos; b) apresentar exames radiológicos que permitiam confirmar e graduar o RVU; c) Apresentar tempo de acompanhamento mínimo de 12 meses; d) não apresentar disfunção miccional, duplicidade ureteral completa, bexiga neurogênica, e/ou outras patologias associadas.

Todos os pacientes foram submetidos à UCM, sendo o refluxo documentado e classificado (em graus de I a V) de acordo com as normas do *International Reflux Study Committee*<sup>3</sup>.

O parênquima renal foi avaliado com estudo radioisotópico (ácido dimercapto-succínico marcado com tecnecio - DMSA), urografia excretora (UGE), ou ambos. Quando a UGE foi utilizada, empregamos a classificação de lesão renal (cicatriz) proposta por Smellie<sup>4</sup>. Por outro lado, quando o método utilizado foi a cintilografia renal com DMSA, o diagnóstico e a classificação utilizados foram os propostos por Goldraich *et al.*<sup>5</sup> Em resumo, podemos dizer que quando o parênquima renal apresentava mais que duas

cicatrices focais, envolvimento global e/ou função diferencial menor que 40%, a cicatriz era classificada como generalizada<sup>6</sup>.

Os pacientes foram mantidos em quimioprofilaxia e realizavam exames de urina tipo I e urina cultura mensalmente, avaliação do trato urinário superior com UGE, ultra-sonografia renal (USR) ou cintilografia semestralmente e UCM anualmente.

Foram submetidos à cirurgia os pacientes que apresentavam algum dos seguintes parâmetros: lesão renal importante no momento do diagnóstico, infecção urinária recorrente apesar de profilaxia adequada, aumento ou aparecimento de cicatriz renal, difícil seguimento clínico ou persistência de grau elevado de RVU (Grau IV e V).

Após a obtenção de dados demográficos gerais, os pacientes foram divididos em três grupos relativos ao período em que foi realizado o diagnóstico, a saber: Grupo A (n=80) entre os anos de 1970 e 1980; Grupo B (n=205) entre os anos de 1981 e 1990; Grupo C (n=226) entre os anos de 1991 e 2000.

A análise estatística foi realizada no Departamento de Estatística da Fundação Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Os dados relativos às tabelas foram analisados pelo método do qui-quadrado. Para a construção das curvas de resolução espontânea do RVU foi empregado o

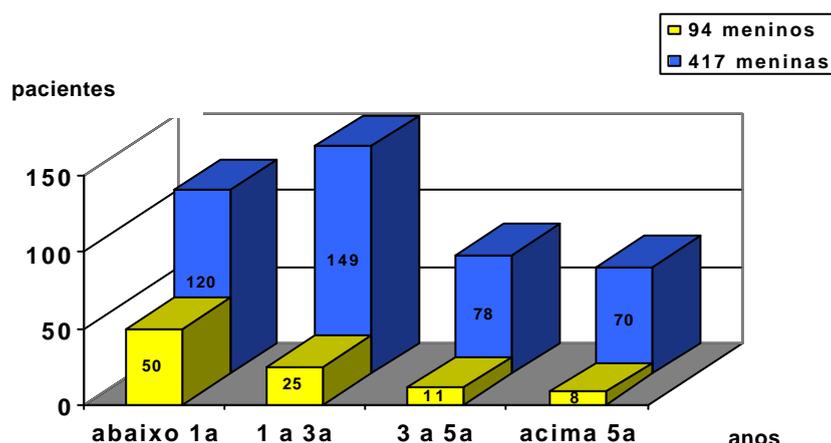
método de Kaplan-Meier, sendo as curvas obtidas através do programa de estatística computacional Minitab®.

## Resultados

A manifestação clínica inicial, que levou ao diagnóstico de RVU em 85% dos casos, foi infecção urinária, comprovada pela cultura de urina, seguida de febre de causa indeterminada (5,4%), dor lombar (3,5%), dilatação renal antenatal (2,9%), hematúria (2,5%) e outros.

Observamos uma incidência 4 vezes maior no sexo feminino em relação ao masculino (81,6% contra 18,4%). Quando estratificamos os pacientes de acordo com a faixa etária do diagnóstico, constatamos que a proporção de crianças do sexo masculino acometidas é decrescente, sendo de 29,4% no primeiro ano de vida e atingindo 10,2% no grupo de crianças acima de 5 anos de idade.

A grande maioria dos diagnósticos, 344 (67,3%), foi realizada até o 3º ano de vida, sendo 170 (33,2%) antes do primeiro ano (Fig. 1).



**Figura 1.** Distribuição das 511 crianças portadoras de RVU submetidas a tratamento, divididas por sexo e idade.

A estratificação dos pacientes de acordo com o grau do RVU mostra uma distribuição semelhante entre os três grupos (Tab 1). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados (A,B e C) em relação à gravidade do RVU.

**Tabela 1.** Grau do RVU na primeira uretrocistografia miccional (UCM)

Período - anos	70-80 n (%)	81-90 n (%)	91-00 n (%)
Grau I	9 (11,8%)	17 (8,3%)	22 (9,5%)
Grau II	28 (36,8%)	80 (39,2%)	84 (36,4%)
Grau III	26 (34,2%)	72 (35,3%)	76 (32,9%)
Grau IV	14 (18,4%)	27 (13,2%)	33 (14,3%)
Grau V	3 (3,9%)	9 (4,4%)	11 (4,8%)
TOTAL	80 (100%)	205 (100%)	226 (100%)

***p* = 0,98**

A tabela 2 demonstra os exames realizados na avaliação inicial dos pacientes nos grupos estudados. Para a análise estatística, agrupamos os grupos A e B devido à pequena amostragem de pacientes que realizaram USR e cintilografia (DMSA) no grupo A.

No primeiro período, a UGE foi realizada em 93,7% dos casos, e o USR e cintilografia em 1,2% e 13,7% respectivamente. Na última década ocorre importante mudança, onde a UGE é empregada em apenas 21,2% das crianças e a USR e cintilografia em 88% e 23,4% respectivamente. Existe diferença

estatisticamente significativa entre os grupos (A+B) e C quanto à realização de USR, cintilografia e UGE ( $p < 0,001$ ).

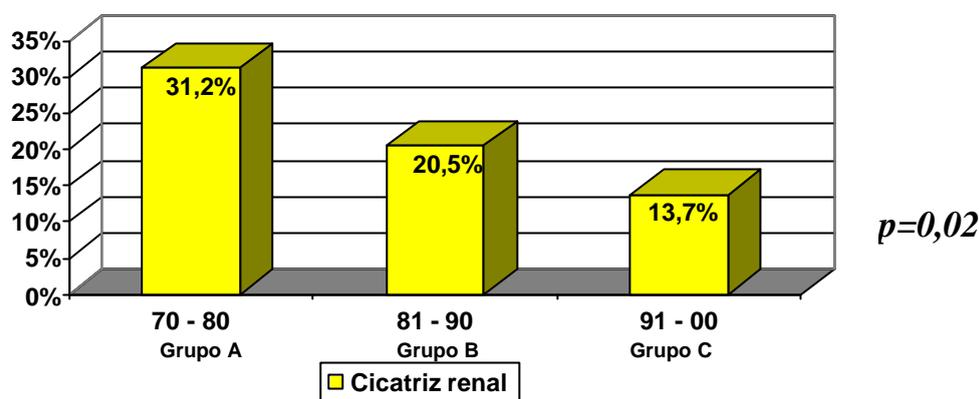
**Tabela 2.** Exames complementares realizados durante a avaliação inicial dos pacientes.

Grupo	A	B	C
Período	70 - 80 n (%)	81 - 90 n (%)	91 - 00 n (%)
Ultra-sonografia	1 (1,2%)	61 (29,7%)	199 (88%)
Cintilografia (DMSA)	11 (13,7%)	30 (14,6%)	53 (23,4%)
Urografia excretora	75 (93,7%)	163 (79,5%)	48 (21,2%)
TOTAL	87(n=80)*	254(n=205)*	300(n=226)*

\* Alguns pacientes realizaram mais de 1 exame.

$p < 0,001$

Os pacientes foram também analisados quanto à presença de lesão renal no momento do diagnóstico. Observa-se que no grupo A 31,2% (25/80) apresentavam lesão renal; no grupo B, 20,5% (42/205); e no grupo C, 13,7% (31/226) (Fig. 2). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à presença de lesão renal na avaliação inicial ( $p = 0,002$ ) (Grupo A  $\neq$  Grupo B  $\neq$  Grupo C), com nítida diminuição das cicatrizes renais no último período, entre os anos 1991 e 2000.



**Figura 2.** Presença de lesão renal no momento do diagnóstico (n=511)

A tabela 3 estratifica os pacientes portadores de lesão renal de acordo com a idade no momento do diagnóstico. Observa-se que existe nítida correlação entre a idade e a presença de lesão renal, sendo esta significativamente mais freqüente no grupo de pacientes com idade superior a 5 anos ( $p = 0,000$ ).

**Tabela 3.** Pacientes apresentando lesão renal, estratificados por idade

IDADE	Nº PACIENTES	LESÃO RENAL (n/%)
Até 1 ano	170	20 (11,8%)
1 – 3 anos	174	20 (11,5%)
3 – 5 anos	89	16 (18%)
Acima de 5 anos	78	42 (53,8%)

$p = 0,000$

Dentre os 125 pacientes que necessitaram cirurgia, 30% (24/80) foram do grupo A, 30,2% (62/205) do grupo B e 17,2% (39/226) do grupo C. Analisando comparativamente o número de cirurgias, observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos A e B em relação ao grupo C ( $p = 0,003$ ), notando-se uma nítida redução das indicações cirúrgicas.

Na análise global, observamos que o RVU era unilateral em 250 (48,9%) crianças e bilateral em 261 (51,1%). Quando estratificamos os pacientes de acordo com o grau, observamos que 48 (9,4%), 192 (37,6%), 174 (34%), 74 (14,5%) e 23 (4,5%) são portadores de RVU graus I, II, III, IV e V respectivamente.

Nas características gerais dos pacientes (Tab 4), constatamos que refluxos graves (IV e V) acometem 19% das crianças e que a incidência de lesão renal é proporcional ao grau de refluxo, isto é, quanto mais intenso o RVU, maior a probabilidade de desenvolver cicatrizes. Entretanto, mesmo os RVU de baixo grau (I e II) podem acarretar lesões renais.

Verificamos não haver correlação entre ITU sem febre e grau do refluxo e que os refluxos de maior grau necessitam mais cirurgias (Tab 4)

**Tabela 4.** Características gerais dos pacientes estudados (n = 511)

	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV	Grau V
<b>Nº total</b>	48 (9,4%)	192 (37,6%)	174 (34,0%)	74 (14,5%)	23 (4,5%)
<b>Média de idade</b>	2,3 anos (30 d – 10a)	1,7 anos (44 d – 9,3a)	1,5 anos (27 d – 8,5a)	2,7 anos (0 d – 10a)	1,3 anos (0 d – 8a)
<b>? : ?</b>	42 : 6	164 : 28	140 : 34	59 : 15	12 : 11
<b>Lesão renal*</b>	3 (6,2%)	17 (8,8%)	22 (12,6%)	36 (48,6%)	20 (87%)
<b>ITU s/ febre</b>	18 (37,5%)	44 (23%)	50 (28,7%)	24 (32,4%)	**
<b>ITU febril</b>	3 (6,2%)	33 (17,2%)	37 (21,2%)	20 (27%)	**
<b>Cirurgias</b>	3 (6,2%)	20 (10,4%)	35 (20,1%)	45 (60,8%)	22 (95,6%)

\* Presença de lesão renal detectável pela urografia excretora ou cintilografia renal (DMSA) no momento do diagnóstico.

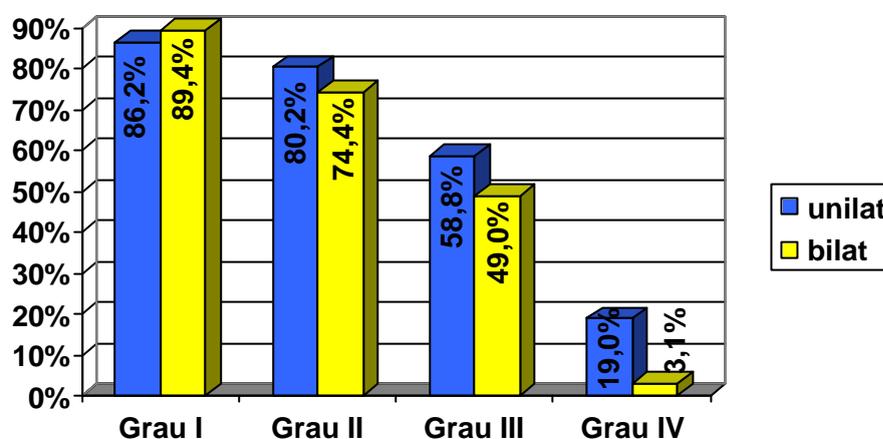
\*\* não pode ser estimado, pois a maioria dos pacientes foi à cirurgia precocemente.

Levando-se em consideração a resolução espontânea do refluxo nos diferentes graus durante todo o período de tratamento clínico, observamos que 87,5% (42/48) dos pacientes com RVU grau I apresentaram resolução espontânea; 77,6% (149/192) no grau II e 52,8% (92/174) no grau III (Fig.3).

Dentre os 74 portadores de RVU grau IV, observou-se resolução espontânea em 9 (12,2%) pacientes. Apenas 1 paciente portador de RVU grau V apresentou cura espontânea durante o acompanhamento.

Não existe diferença significativa de cura com tratamento clínico, quando comparamos os dados entre meninos e meninas. Quanto à lateralidade

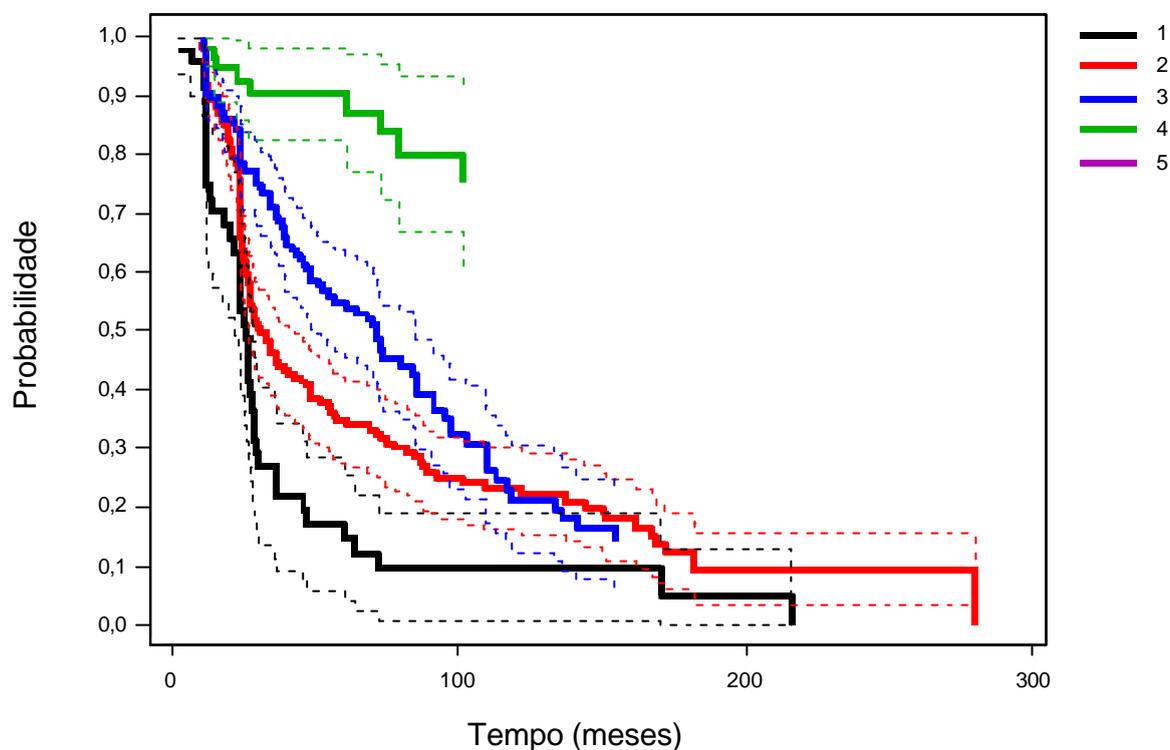
do RVU, observamos não haver diferença estatisticamente significativa de cura entre RVU unilateral ou bilateral para os graus I, II e III ( $p = 0,731$ ;  $p = 0,344$ ;  $p = 0,204$ , respectivamente). Entretanto, entre os portadores de RVU grau IV, houve resolução em 8 pacientes quando unilateral (19%) e em apenas 1 caso de RVU bilateral (3,1%) ( $p = 0,068$ ) (Fig. 3).



**Figura 3.** Taxa de resolução espontânea por grau e lateralidade

Os resultados obtidos durante o tratamento clínico dos pacientes permitiram a realização de curvas de probabilidade de resolução do RVU para cada grau através do método de Kaplan-Meier (Fig. 4).

Curvas de Kaplan-Meier com intervalos de confiança 95%



Teste Estatístico

Método	Qui-Quadrado	DF	<i>p</i> Valor
Log-Rank	69,1564	4	0,0000
Wilcoxon	63,8240	4	0,0000

**Figura 4.** Probabilidade de resolução do RVU durante o tratamento clínico.

A análise das curvas com seus respectivos intervalos de confiança foi realizada pelos métodos de Log-Rank e Wilcoxon, resultando em diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,0000$ ). Na tabela 5 demonstramos, a partir de uma secção transversal das curvas, a probabilidade de cura espontânea do RVU aos 2 e 5 anos de acompanhamento.

**Tabela 5.** Probabilidade de resolução do RVU aos 2 e 5 anos de acordo com o grau.

	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV	Grau V
2 anos	40% (24,9-53,4%)	24,3% (18-30,7%)	16,2% (10,5-22%)	7,3% (0,4-14,2%)	*
5 anos	85,4% (74,6-96,1%)	65,9% (58,6-73,4%)	45,9% (37,3-54,5%)	12,2% (2,9-22,6%)	*

\* Não foi possível determinar a probabilidade de resolução do RVU para o grau V, pois apenas um paciente apresentou cura espontânea durante o seguimento clínico.

## Discussão

Apesar de não haver consenso para o tratamento do RVU na infância, vários princípios decorrentes de dados da literatura e corroborados pelo nosso estudo podem ser utilizados como parâmetros na escolha do tratamento ideal em cada caso.

A nefropatia crônica do refluxo é entidade conhecida e temida, sendo causa de insuficiência renal crônica em até 25% das crianças em tratamento dialítico e, em 10 a 15% dos adultos candidatos a transplante renal<sup>7</sup>.

Para decisão do tratamento do RVU, vários fatores são considerados, tais como: idade, grau do RVU, presença de lesão renal, antecedentes de infecções urinárias e tolerância ao uso de antibióticos. Em última análise, a prevenção da lesão renal irreversível é o objetivo final de qualquer das modalidades terapêuticas, não havendo até o momento nenhuma evidência de superioridade do tratamento clínico ao cirúrgico<sup>8</sup>.

Conhecendo a eficácia do tratamento clínico com antibióticos em baixa dose, associado ao fato de dispormos de apenas três estudos prospectivos, randomizados, que comparam o tratamento clínico à cirurgia<sup>9,10,11</sup>, a grande maioria das crianças portadoras de RVU é tratada clinicamente. Obtêm-se

assim elevadas taxas de resolução espontânea que dependem principalmente do grau do refluxo e da idade no momento do diagnóstico.

A alteração clínica que mais freqüentemente leva ao diagnóstico de RVU é a ITU. Em nossa série, 85% das crianças apresentavam ITU como manifestação inicial. Recentes estudos têm demonstrado que outras causas, como a hidronefrose antenatal e a disfunção miccional, vêm ocupando um maior papel no diagnóstico do RVU <sup>12</sup>.

Na avaliação do IRSC<sup>10</sup>, ITU foi observada em 89% a 92% das crianças com RVU, sendo que, em aproximadamente 30% dos casos, já havia algum grau de lesão renal no momento do diagnóstico.

De nossos 511 pacientes estudados, 98 (19,2%) apresentavam lesão renal no momento do diagnóstico, sendo as cicatrizes significativamente mais freqüentes nos pacientes portadores de RVU grau IV e V (48,6% e 87% respectivamente).

Greenfield *et al.* <sup>12</sup>, em um estudo de 1040 crianças, diagnosticou cicatrizes renais em 13% dos casos, sendo que em 22% destas não havia história pregressa de ITU.

A estratificação dos pacientes em três períodos de tempo de acordo com a data do diagnóstico (Grupos A, B e C) permitiu-nos realizar uma análise crítica da evolução no tratamento do RVU ao longo dos anos.

Tal qual o IRSC<sup>10</sup>, a maior parte das crianças no primeiro período do nosso estudo (98,7%) foi submetida à UGE para avaliação do trato urinário superior, sendo este método substituído pela USR e cintilografia nos períodos seguintes. Houve nítida mudança na avaliação renal dos pacientes portadores de RVU.

A incidência de cicatrizes renais no momento do diagnóstico do RVU foi de 31,2% no primeiro período (Grupo A) contra 13,7% no último (Grupo C). Podemos atribuir esta menor incidência à precocidade no diagnóstico do RVU, pois não houve diferença estatisticamente significativa na gravidade do RVU nos três grupos estudados. O maior número de episódios de ITU, associado ao diagnóstico tardio, explica a maior incidência de cicatrizes renais em crianças após os 5 anos de idade.

Em 24,5% (125/511) dos casos, foram realizadas intervenções cirúrgicas para correção do RVU. Skoog *et al.*<sup>13</sup> e Greenfield *et al.*<sup>12</sup>, utilizando critérios de indicações similares, descreveram 14% a 20% de tratamentos cirúrgicos.

As indicações cirúrgicas diminuíram de 30%, no primeiro período, para 17,2% no último, seguindo os critérios vigentes atualmente. Provavelmente, esta redução está relacionada ao melhor conhecimento da patologia e ao acompanhamento mais adequado destas crianças.

Em nosso estudo, as curvas de probabilidade de resolução do RVU evidenciam nítida relação entre a possibilidade de cura e o tempo de acompanhamento, permitindo constatar que os RVU grau I e II apresentam cura significativamente mais rápida que os graus III e IV. Outros autores<sup>8,14</sup> mencionaram resultados semelhantes. Essas informações de probabilidade de resolução são de fundamental importância no processo de informação aos pais e na escolha do tratamento a ser adotado.

Nossos resultados de cura espontânea estão de acordo com outros estudos<sup>15, 16</sup>.

Schawab *et al.*<sup>8</sup> descreveram 83% e 76% de regressão espontânea para graus I e II respectivamente. Duckett<sup>17</sup> obteve resolução em 63% dos RVU grau II e 50% no grau III. Em nossa casuística obtivemos 87,5% de cura espontânea para grau I, 77,6% para grau II e 52,8% para grau III, quando analisamos todo o período de acompanhamento.

O desaparecimento espontâneo do RVU grau IV durante o tratamento clínico é sabidamente baixo. Em nosso estudo, a probabilidade de cura esperada aos 5 anos é de apenas 12,2%. Resultados demonstram uma cura espontânea que variou de 9 a 16% em portadores de RVU de grau IV<sup>13,16</sup>.

É importante ressaltar que refluxos de alto grau (IV e V), que habitualmente apresentam pequenos índices de resolução espontânea,

encontram uma exceção nos recém-nascidos, cujos diagnósticos podem ser inferidos pela ocorrência de hidronefrose na ultra-sonografia antenatal. Este grupo particular de crianças, onde 80% dos casos são meninos com RVU bilateral de alto grau, chega a obter até 43% de cura espontânea para os graus IV e V<sup>18,19</sup>. Tanto a prevalência no sexo masculino como a elevada taxa de resolução nestes casos podem ser explicadas pela teoria segundo a qual este RVU seria secundário a uma obstrução infravesical transitória durante a gestação<sup>20</sup>. Nestas crianças, foram relatados achados urodinâmicos de hipercontratilidade detrusora semelhantes aos encontrados em neonatos pós-ressecção de válvula de uretra posterior<sup>20</sup>.

Em nossa série, os diagnósticos de RVU decorrentes de hidronefrose antenatal ocorreram em apenas 15 (3%) crianças, tendo havido resolução espontânea em 3 (20%) casos e sendo 1 portador de RVU grau V.

## **Conclusão**

A infecção do trato urinário permanece como principal responsável pelo diagnóstico do RVU. No entanto, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado permitiram reduzir significativamente a morbidade determinada pela lesão renal. O tratamento clínico conduzido nos moldes atuais pode ser empregado com segurança na maioria dos casos. A resolução espontânea está diretamente relacionada à gravidade do RVU e é menos provável nos graus IV e V, para os quais a cirurgia representa uma alternativa mais adequada.

## Referências Bibliográficas

1. Jodal U, Koskimies O, Hanson E, Lohr G, Olbing H, Smellie J, Tamminen-Mobius T. 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, 1992.
2. Wingen AM, Koskimies O, Olbing H, Seppanen J, Tamminen-Mobius T. Growth and weight gain in children with vesicoureteral reflux receiving medical versus surgical treatment: 10-year results of a prospective, randomized study. *International Reflux Study in Children (European Branch). Acta Paediatr*, 88: 56, 1999.
3. International Reflux Study Committee: medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics*, 67: 392, 1981.
4. Smellie JM. The intravenous urogram in the detection and evaluation of renal damage following urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*, 9: 213, 1995.

5. Goldraich NP, Ramos OL, Goldraich IH. Urography versus DMSA scan in children with vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol*, 3: 1, 1989
6. Merguerian PA, Jamal MA, Agarwal SK, McLorie GA, Bagli DJ, Shuckett B, Gilday DL, Khoury AE. Utility of SPECT DMSA renal scanning in the evaluation of children with primary vesicoureteral reflux. *Urology*, 53: 1024, 1999.
7. Bailey, RR, Mailing Tm J and Swainson, CP: Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. In: *disease of the kidney*, 5th ed. Edited by R.W. Schrier and C. W. Gottschalk, Boston: Little, Brown & Co, pp689 – 727, 1993.
8. Schwab, Jr CW, Wu HY, Selman H, Smith GHH, Snyder III HM and Canning DA.: Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: A 15-year perspective. *J. Urol*, 168: 2594, 2002.
9. Birmingham Reflux Study Group: Prospective trial of operative versus monopoperative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years observation. *Brit Med J*, 295: 237, 1987
10. Weiss R, Tamminen-Mobius T, Koskimies O, Olbing H, Smellie JM, Hirche H, Lax-Gross H. 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*, 148: 1644, 1992
11. Scholtmeijer RJ. Treatment of vesicoureteric reflux: results after 3 years in a prospective study. *Child Nephrol Urol*, 11: 29, 1991
  12. Greenfield SP, Manyan NG, Wan J. Experience with vesicoureteral reflux in children: clinical characteristics. *J Urol*, 158: 574, 1997
  13. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol*, 138: 941, 1987
  14. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Snyder HM 3rd, Weiss RA, Woolf SH, Hasselblad V. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*, 157: 1846, 1997
  15. Arant B. S. 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*, 148: 1683, 1992
  16. Tamminen-Mobius T, Brunier E, Ebel KD, Lebowitz R, Olbing H, Seppanen U, Sixt R. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in

- infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. *J Urol*, 148: 1662, 1992
17. Duckett JW. Vesicoureteral reflux: a 'conservative' analysis. *Am J Kidney Dis*, 3: 139, 1983
  18. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol*, 80: 319, 1997
  19. Aboutaleb H, Bolduc S, Bagli DJ and Khoury AE: Correlation of vesicoureteral reflux with degree of hydronephrosis and the impact of antireflux surgery. *J Urol.*, 170: 1560, 2003
  20. Sillen U, Hjalmas K, Aili M, Bjure J, Hanson E, Hansson S. Pronounced detrusor hypercontractility in infants with gross bilateral reflux. *J Urol*, 148: 598, 1992