



ARTIGO DE REVISÃO

Refluxo vésico-ureteral em crianças*Vesicoureteral reflux in children*Francisco Tibor Dénes¹ e Sami Arap²**Resumo**

A associação entre o refluxo vésico-ureteral e a infecção do trato urinário representa uma ameaça significativa ao rim, na forma de lesão pielonefrítica. São bem claros os eventos fisiopatológicos que propiciam a ascensão das bactérias e sua inoculação no tecido renal, causando danos irreversíveis se não forem adequadamente tratados. A nefropatia de refluxo conseqüente é a causa mais importante de hipertensão e de insuficiência renal na infância. O diagnóstico precoce do refluxo e, principalmente, da agressão pielonefrítica são importantes para um tratamento bem sucedido. A quimioprofilaxia a longo prazo para prevenção de infecção do trato urinário e da cicatriz renal é a forma adequada de tratar o refluxo vésico-ureteral de grau baixo, uma vez que a cura espontânea é esperada na maioria dos casos. Embora a mesma abordagem possa ser empregada no refluxo de grau alto, a cirurgia é uma alternativa favorável, com altos índices de sucesso primário, reduzindo a necessidade de medicação prolongada e de exposição do rim à agressão pielonefrítica recorrente.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(4):183-188: refluxo vésico-ureteral, infância, fisiopatologia, tratamento.

Introdução

O fluxo retrógrado de urina, da bexiga para o trato urinário superior, é um evento anormal no ser humano, conhecido como refluxo vésico-ureteral (RVU). É resultante de uma deficiência anatômica intrínseca da junção uretero-vesical, ou da elevação anormal da pressão vesical, devida a obstrução vesico-uretral mecânica ou disfuncional.

Abstract

The association between vesicoureteral reflux and urinary tract infection represents a significant threat to the kidney, in the form of pyelonephritic scarring. The physiopathologic events that allow the upward migration of bacteria and their inoculation in the renal tissue, causing irreversible damage if not adequately treated, are reasonably understood. Reflux nephropathy is a major cause of childhood hypertension and renal insufficiency. Early diagnosis of reflux, and identification of the pyelonephritic aggression are important for successful therapy. Long-term chemoprophylaxis, to prevent urinary tract infection and renal scarring is the adequate form of treating low-grade vesicoureteric reflux, since spontaneous cure is expected in most of these cases. Although the same approach can be employed in high-grade reflux, surgery is a favorable alternative, with high rates of primary success, reducing the need of long-term medication and the exposure of the kidney to recurring pyelonephritic aggression.

The retrograde flow of urine from the bladder to the upper urinary tract is an abnormal situation in the human being, known as vesicoureteral reflux (VUR). It results either from an intrinsic anatomical deficiency of the vesicoureteral junction or from an increased bladder pressure, due to mechanical or disfunctional vesicourethral obstruction.

The recognition of the association between VUR, urinary tract infection (UTI) and renal scars has led to an increased study of this disease in the last two decades.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(4):183-188: vesicoureteral reflux, infancy, physiopathology, treatment.

A identificação da associação entre RVU, infecção do trato urinário (ITU) e cicatrizes renais, já há duas décadas, permitiu um maior conhecimento da fisiopatologia e do tratamento adequado desta moléstia.

Incidência

A incidência de RVU na infância ainda não está claramente definida devido à escassez de estudos prospectivos em crianças normais, assim como ao fato de que o refluxo melhora com a idade^{1,2,3}. Sabe-se que 0,5-1% das crianças assintomáticas tem RVU, mas a incidência aumenta para 29-50% em pacientes com ITU². Ocorre mais freqüentemente

1. Professor Assistente

2. Professor Titular

Divisão de Urologia - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

em irmãos de crianças com RVU, assim como naquelas cujos pais apresentaram RVU (até 66%). A incidência em meninas negras é apenas 10% daquela observada nas caucasianas. Esses dados sugerem uma herança genética com um padrão autossômico dominante^{2,4,5,6}.

Aproximadamente 80% dos recém-nascidos com RVU são do sexo masculino. Entretanto, após os primeiros meses, a incidência no sexo feminino aumenta e ultrapassa a do masculino em uma proporção de 4:1^{2,7,8}. Esta variação sugere, portanto, outros componentes multifatoriais na gênese do RVU, pois, apesar de ser considerado congênito em recém-nascidos, pode ser adquirido, particularmente nas meninas, provavelmente por disfunção vesical^{5,6}.

Fisiopatologia

A eficácia da junção uretero-vesical (JUV) na prevenção do RVU depende de componentes ativos e passivos. A extensão oblíqua do ureter intramural, a relação correta entre sua extensão e seu calibre e a localização correta do orifício ureteral no trígono estão incluídos entre os componentes passivos^{9,10,11,12}. A fixação distal das fibras musculares longitudinais do ureter terminal no trígono e na uretra proximal, e seu reforço durante a contração vesical, impedem ativamente a lateralização dos orifícios ureterais, prevenindo o RVU^{10,11}. Há uma relação direta entre a deterioração morfológica dos orifícios ureterais, sua lateralização e a intensidade do RVU^{2,12,13}.

A disfunção vesical está documentada em 18-25% das crianças com RVU, na forma de contração vesical não inibida ou dissinergia vesicoesfincteriana, que aumentam a pressão intravesical e desestabilizam a JUV, favorecendo o RVU^{14,15,16}.

A associação de RVU com ITU representa uma ameaça ao tecido renal devido ao risco de pielonefrite que eventualmente evolui para cicatrização do tecido renal. Essas lesões podem ser focais ou difusas, ocorrendo mais freqüentemente nos pólos renais, onde os dutos coletores drenam para papilas complexas que, por sua anatomia, permitem mais facilmente o refluxo pielotubular da urina infectada, resultando no que é conhecido como refluxo intrarrenal (RIR)^{17,18}. Alguns autores argumentam que o RIR de alta pressão de urina estéril também pode danificar os rins^{18,19,20}.

As alterações inflamatórias agudas da pielonefrite de refluxo podem ser revertidas se identificadas precocemente, e o tratamento antibiótico for iniciado imediatamente^{21,22}. Não se sabe quais áreas de pielonefrite evoluem para cicatrizes, mas, uma vez iniciado o processo de cicatrização, este progride apesar da cura do RVU e da ITU²³. Entre 30 e 70% das crianças com RVU têm cicatrizes, caracterizadas por retração parenquimatosa e substituição por fibrose, associadas a dilatação e distorção dos cálices subjacentes^{2,24,25}. Macroscopicamente, os rins diminuem de tamanho e tornam-se irregulares em sua superfície, com áreas segmentares de retração tecidual e cicatriz cortical. Nas áreas cicatri-

ciais o exame patológico mostra esclerose arteriolar e glomerular, com atrofia tubular focal, associada à fibrose intersticial irregular²⁶.

O risco do desenvolvimento de cicatrizes é maior quando a pielonefrite ocorre durante o primeiro ano de vida²⁷. Em geral, a cicatriz leva 21 meses após a instalação da pielonefrite para adquirir sua forma definitiva²⁸. Em algumas ocasiões elas permanecem ocultas por mais tempo, até os tecidos vizinhos se hipertrofiarem²⁸. Aproximadamente 50% das crianças com RVU de grau elevado possuem cicatrizes renais quando examinadas pela primeira vez²⁹. Algumas vezes, crianças com grau baixo de RVU podem apresentar cicatrizes extensas que sugerem existência de RVU previamente mais acentuado, com melhora espontânea³.

A deterioração da função renal ocorre devido a lesão e fibrose parenquimatosa e também em decorrência de alterações vasculares e circulatórias que possivelmente causam a hiperfiltração dos glomérulos residuais, que acarreta a proteinúria²⁷. A piora funcional tem uma progressão lenta, ocorrendo em 25 a 30% dos casos³⁰. Os rins contralaterais sem RVU algumas vezes podem apresentar anormalidades patológicas, havendo possibilidades de envolvimento de um fator hormonal ainda não identificado³¹.

A nefropatia de refluxo, como essas anormalidades são conhecidas, produz hipertensão e proteinúria, secundárias à esclerose glomerular focal e, em estágios mais avançados, insuficiência renal^{26,28,30,32}. Uma outra conseqüência é o retardo no crescimento do rim afetado, mesmo na ausência de cicatrizes importantes^{33,34}. O crescimento corporal também pode ser comprometido; contudo, após a cura do RVU, observa-se sua normalização^{35,36}.

A importância clínica da nefropatia de refluxo pode ser resumida pelo fato de que é o fator etiológico principal em 34% das crianças hipertensas, assim como em 30% das crianças e adolescentes com insuficiência renal terminal^{37,38}.

Sintomatologia

O RVU não tem sintomas; o quadro clínico está relacionado com a presença de ITU e pielonefrite, com a idade do paciente e com a virulência da bactéria. Bebês e crianças pequenas podem apresentar sintomas inespecíficos como febre, letargia, anorexia, náusea, vômito e retardo do crescimento. Crianças mais velhas podem referir sintomas miccionais, ocasionalmente associados com dor abdominal ou lombar e febre^{3,39}. Em alguns pacientes, suspeita-se de RVU devido a bacteriúria assintomática, hematúria ou proteinúria. Muito raramente, o RVU assintomático é uma descoberta tardia em crianças com hipertensão ou insuficiência renal³⁹.

A suspeita do RVU também pode surgir durante a vida intrauterina, uma vez que ele é responsável por 10% dos casos de hidronefrose fetal⁸. Nestes casos, é possível observar hidronefrose intermitente, principalmente quando a bexiga fetal estiver cheia.

Diagnóstico

O diagnóstico de RVU é necessariamente confirmado por cisturografia miccional (CUM), a qual documenta seu grau e evidencia outras anormalidades anatômicas da bexiga e da uretra. A fim de evitar cistite química, deve-se utilizar contraste diluído, em volume proporcional ao peso corpóreo. Recomenda-se esperar pelo menos duas semanas após o último episódio de ITU para que possa ser realizada sob condições estéreis^{39,40}. Uma classificação internacional de RVU foi estabelecida, de acordo com sua intensidade (Figura 1)⁴⁰. O cistograma radioisotópico também pode ser empregado, com a vantagem que sua dose de radiação é 50-100 vezes menor. Embora tenha sensibilidade diagnóstica maior, devido ao tempo de exposição prolongado, não caracteriza os detalhes anatômicos como a cistografia radiográfica. É, contudo, um método útil para controles repetidos no seguimento de paciente a longo prazo^{40,41,42}.

A ultrassonografia não tem valor diagnóstico no RVU, mas é um instrumento valioso para demonstrar e controlar alterações do trato superior, particularmente as irregularidades corticais que correspondem às cicatrizes renais^{8,43}.

Atualmente a cistoscopia não é considerada um método diagnóstico importante, sendo reservada para avaliação pré-operatória do orifício ureteral contralateral, em alguns casos de RVU unilateral³⁹.

A cintilografia renal (CR) com Tc99 DMSA (ácido dimercaptosucínico) é empregada para avaliar a extensão do processo pielonefrítico precoce e as áreas cicatriciais tardias^{23,41,44}. Este exame tem sensibilidade e especificidade altas, coincidindo com os achados patológicos em 97% dos casos^{45,46}. O resultado de captação cortical diminuída durante a ITU sugere pielonefrite e indica a necessidade de tratamento antibiótico intensivo, seguido por realização de CUM, a fim de pesquisar o RVU⁴⁶. A CR deve ser repetida 4-12 semanas após a cura da infecção, para detectar a

persistência de áreas hipoativas; quando presentes, como em 42% dos casos, elas sugerem que as áreas com pielonefrite evoluíram para cicatrizes segmentares^{43,27,45}.

O renograma radioisotópico com I131 Hippuran, Tc99m DTPA (ácido dietilenotriaminopentaacético), ou Tc99m MAG-3 (mercaptoacetiltriglicina), permite a avaliação funcional quantitativa dos rins, mas não contribui para o diagnóstico do RVU. Entre 25 e 30% das crianças com RVU desenvolvem anormalidades funcionais detectadas por estes exames³⁰.

Sempre que a criança apresentar anormalidades de micção, como urgência, polaciúria ou enurese, deve-se suspeitar de instabilidade vesical e indicar uma avaliação urodinâmica. Embora tais sintomas possam ser características na história de muitas crianças com RVU, algumas vezes podem ser descobertas anormalidades urodinâmicas significativas em pacientes assintomáticos^{47,48}. Os achados mais frequentes são contrações vesicais não inibidas e dissinergia vesico-esfincteriana^{14,15,16}.

Estudos bacteriológicos podem identificar cepas diferentes de *E. Coli* fimbriadas. Entretanto, outras bactérias não fimbriadas também podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de cicatrizes renais nos casos de RVU²³.

Tratamento

O objetivo terapêutico principal no RVU é a prevenção de lesão renal causada pela pielonefrite. Isso pode ser alcançado tanto por tratamento clínico, com profilaxia antibacteriana que protege o trato urinário da infecção, como por cirurgia, com a correção do próprio refluxo.

Com a finalidade de evitar a ITU, particularmente em pacientes com grau baixo de RVU, recomenda-se quimioprofilaxia com doses baixas contínuas de antibióticos⁴⁹. As drogas mais usadas são a trimetropina, isoladamente ou em associação com sulfametoxazol, a cefalosporina e a nitrofurantoína. Especialmente a última tem boa aceitação devido a sua elevada excreção urinária e níveis intestinais baixos⁵⁰. Em meninos não circuncidados a necessidade de profilaxia antibacteriana é maior devido ao aumento do risco de ITU²¹. Igualmente importantes são as medidas de dieta e de higiene que ajudam a manter a estabilidade da flora do períneo, intróito vaginal e prepúcio^{2,27}. Uma vez que a pressão vesical elevada favorece a persistência do RVU, é importante identificar e tratar a disfunção vesical⁴⁷.

Teoricamente, a quimioprofilaxia em dose baixa deve ser mantida continuamente enquanto persistir o RVU; a cura é documentada por duas CUM negativas, com intervalo de um ano². Em crianças com idade acima de 5 anos, recomenda-se profilaxia apenas se houver ITU sintomática, uma vez que, nesta idade, a bacteriúria assintomática não necessita de tratamento^{50,51}.

Sabe-se que o segmento ureteral intramural cresce com a idade e uma melhora progressiva seguida de cura espontânea do RVU pode ser esperada na maioria dos pacientes. Os casos de RVU de baixo grau tem maior porcentagem de

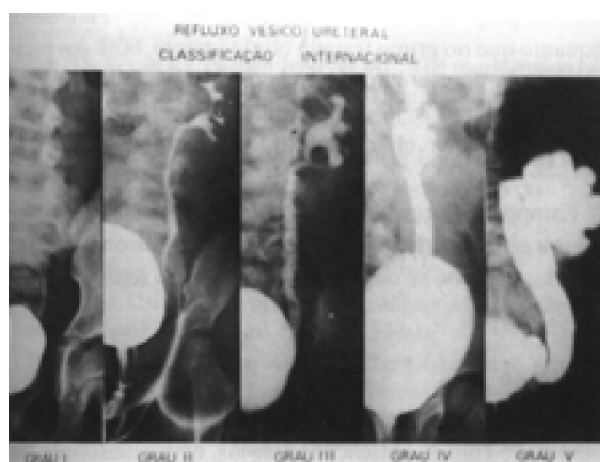


Figura 1 - Graduação internacional do RVU baseado no grau de dilatação do sistema pielocaliceal, nas impressões papilares dos cálices e na dilatação e tortuosidade do ureter (Lebowitz RL, 1992).

resolução. Esta normalização ocorre mais freqüentemente em idades inferiores a 5 anos e raramente após a puberdade^{20,52,53,54}. Entre 20 e 30% das crianças têm cura espontânea em um período de dois anos, aumentando para 50% em 5 anos^{55,56}.

Estudos recentes têm demonstrado 82% de cura do RVU G I, 80% no G II e 46% no G III, após 5 anos. Os resultados foram melhores no refluxo unilateral esquerdo (74%), seguido pelo bilateral (60%) e RVU unilateral direito (46%)^{25,53,55,57}. Não foram observadas diferenças entre meninos e meninas^{7,58}.

Durante o tratamento clínico, foi observada pielonefrite com novas cicatrizes em apenas 10% das crianças com RVU G I, e em 28% daquelas com G II^{55,59}. Entretanto, somente uma baixa porcentagem desses grupos desenvolveu hipertensão, proteinúria ou insuficiência renal⁵⁰. Por isso, não há indicação formal de cirurgia nestes pacientes, exceto naqueles em que não seja possível o tratamento clínico^{49,51}.

A porcentagem de cura espontânea no RVU G IV é muito mais baixa, em torno de 12%, e ainda pior nos casos bilaterais. Desses, 20% são curados nos primeiros dois anos e 40% após 5 anos⁶⁰. Algumas crianças alcançam a puberdade com persistência do refluxo. Devido a estes fatos, é lógico supor que a cirurgia seja indicada em pacientes com alto grau de refluxo, particularmente naqueles que não se beneficiaram da quimioprofilaxia, meninas pré-púberes com alto risco de ITU em razão da futura atividade sexual, ou pacientes com disfunção vesicouretral⁴⁹.

Embora estudos recentes de pacientes com RVU de alto grau de refluxo não tenham mostrado vantagem significativa da cirurgia sobre o tratamento clínico após 5 anos, com relação à função renal, o aparecimento de cicatrizes renais e o crescimento do rim, não há nenhum estudo que faça o seguimento do mesmo grupo de pacientes por mais tempo; uma vez que os pacientes tratados clinicamente estão sujeitos a mais episódios de ITU com pielonefrite, é provável que apresentem mais lesão renal com cicatrizes durante um seguimento posterior^{49,61}. Além disso, ainda permanecem sem resposta algumas questões: por quanto tempo deve-se manter a profilaxia em uma criança com pais ansiosos ou não cooperativos; quais os critérios de cura em pacientes com episódios de ITU recorrentes?

A realização de cirurgia depende de diversos fatores, além do grau de RVU, a idade e a adesão ao tratamento clínico. É indicação formal em crianças com grau de refluxo alto, abaixo de um ano de idade, particularmente na presença de outras anormalidades anatômicas que impedem a cura espontânea do refluxo, tais como duplicidade ureteral e divertículo paraureteral^{2,61,62}.

A cirurgia tem uma taxa de sucesso de 95%, com complicações inferiores a 5%^{14,61,63,64}. É importante, em casos selecionados, uma avaliação urodinâmica pré-operatória para excluir disfunção vésico esfinteriana que comprometa os resultados cirúrgicos; a recorrência de refluxo e a obstrução ureteral são observadas em mais de 30% neste grupo de pacientes^{15,47,65}.

Todas as técnicas cirúrgicas têm o mesmo objetivo: criar ou alongar o túnel da submucosa ureteral; quando o ureter é dilatado ou redundante, necessita ser encurtado e afilado antes do reimplante, mantendo-se o seu suprimento sanguíneo³⁹. Nossa preferência pessoal no tratamento cirúrgico do RVU primário tem sido a técnica extravesical de Gregoir-Lich, na qual a inserção ureterotrigonal é preservada e o ureter terminal sepultado em um túnel submucoso longo⁶⁶. Foi por nós empregada em mais de 1500 pacientes nas últimas 3 décadas, incluindo casos de correção bilateral simultânea. A taxa de cura total é de 98%, observando-se obstrução ureteral em somente 1,5%, devido principalmente aos casos iniciais nos quais o ureter terminal era dissecado extensivamente, causando fibrose periureteral. O RVU persistiu em apenas 0,5% e todos os casos foram reoperados com sucesso empregando-se a mesma técnica, usando um túnel mais longo⁶⁷.

Mais recentemente, a injeção endoscópica de substâncias como silicone, teflon, colágeno e espuma de polivinil álcool ou ainda músculo e gordura autólogos, tem sido empregada para reforço do segmento submucoso do ureter. Embora não seja aceito universalmente, devido aos riscos conhecidos, porém baixos, da migração de partículas (teflon), resposta imune (colágeno) e recorrência (gordura autóloga, colágeno), esta técnica tem taxas altas de sucesso, com a vantagem de ser um procedimento ambulatorial que pode ser repetido sempre que necessário^{51,60,68,69,70}.

Nossa experiência pessoal, ainda não publicada, com injeção de teflon em 45 pacientes com RVU (graus II-IV) tem sido satisfatória, com taxas de cura de 87% após a primeira injeção e 100% após a reinjeção, mesmo em casos de duplicidade pieloureteral completa (4 pacientes).

Os resultados do Estudo Internacional de Refluxo em Crianças mostra que ITU ocorre tanto nas crianças tratadas cirúrgica quanto clinicamente (39% dos casos), mas no segundo grupo os episódios são clinicamente mais graves^{61,71}. Novas cicatrizes foram observadas com igual freqüência em ambos os grupos acima de 5 anos (12-22% no primeiro grupo e 13-25% no segundo)^{59,61,62,63}. Entretanto, enquanto que no grupo tratado clinicamente, 60% dos pacientes ainda apresentam RVU após 5 anos, cerca de 99% daqueles operados já estão sem o RVU, indicando que possuem menos chance de ITU no seguimento tardio^{47,57,59,63}.

É importante que todas as crianças sob tratamento cirúrgico ou clínico sejam seguidas, mesmo após o refluxo ter cessado, a fim de se descobrir insuficiência renal ou hipertensão tardias⁶¹.

Conclusão

O tratamento clínico do RVU representa um avanço, comparado com as indicações prévias, quase uniformes, de tratamento cirúrgico. O objetivo final tanto da cirurgia quanto da quimioprofilaxia prolongada deve ser a cura do próprio refluxo, assim como a prevenção de novas cicatrizes renais.

Em pacientes com RVU de baixo grau (G I ou II), o tratamento clínico é eficiente na prevenção da ITU e das cicatrizes renais, permitindo cura espontânea do refluxo na maioria dos casos, em decorrência da maturação JUV.

Devido ao refluxo intrarrenal de urina infectada, ocorre pielonefrite com formação de cicatriz renal na maioria dos pacientes com RVU de graus III e IV. Ainda existem controvérsias em relação ao melhor tratamento para este grupo de pacientes. Embora os tratamentos clínico e cirúrgico precoces sejam igualmente efetivos na redução dos episódios de ITU e na formação de novas cicatrizes, a quimioprofilaxia a longo prazo está associada a uma porcentagem baixa de cura espontânea do RVU após 5 anos, quando comparado com o tratamento cirúrgico. Além disso, o tratamento clínico implica um período de supervisão médica muito mais prolongado, proporcionalmente com mais episódios de ITU.

A escolha entre ambos os métodos de tratamento nos RVU de grau elevado deve ser individualizada, de acordo com as condições sociais e clínicas. Particularmente em crianças muito jovens ou em meninas pré-púberes, recomendamos a correção cirúrgica.

Referência bibliográficas

- Kunin CM, Deutscher R, Paquin A Jr. Urinary tract infection in school children: an epidemiologic, clinical and laboratory study. *Medicine* 1964; 43:91-130.
- International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: a prospective international reflux study in children. *J Urol* 1981; 125:277-83.
- 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 treatment. *J Urol* 1992; 148:1644-9.
- Askari A, Belman AB. Vesicoureteral reflux in black girls. *J Urol* 1982; 127:747-8.
- Noe HN. Long-Term results of prospective sibling reflux screening. *J Urol* 1992; 148:1739-42.
- Noe HN, Wyatt RJ, Peeden Jr Rivas ML. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* 1992; 146:1869-71.
- Baker R, Maxted W, Maylath J, Shuman I. Relation sex and infection to reflux: data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *J Urol* 1966; 27-32.
- Elder JS. Commentary: Importance of antenatal diagnosis of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148:1750-4.
- Cussen, LJ. The structure of the normal human ureter in infancy and childhood. *Invest Urol* 1967; 5:179-94.
- Hutch JA, Ayres RD, Loquvam GS. The bladder musculature with special reference to the ureterovesical junction. *J Urol* 1961; 85:531-9.
- Torre VE, Malek RS, Svensson JP. Vesicoureteral reflux in the adult: II. Nephropathy, hypertension and stones. *J Urol* 1983; 130:41-4.
- Homsy G. The dynamics of ureterovesical and vesicourethral junctions. *Inves Urol* 1967; 4:399-407.
- Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. The ureteral orifice: its configuration and competency. *J Urol* 1969; 102:504-9.
- Griffits DJ, Sholtmeijer RT. Vesicoureteral reflux and lower urinary tract dysfunction: evidence for two different reflux / dysfunction complexes. *J Urol* 1987; 137:240-4.
- Koff SA. Relationship between dysfunctional voiding and reflux. *J Urol* 1992; 148:1703-5.
- Walker RD. Vesicoureteral reflux update: effect of prospective studies on current management. *Urology* 1994; 43:279-83.
- Ransley PG, Risdon RA. The renal papilla, intrarenal reflux and chronic pyelonephritis. In: Hodson CJ, Kincaid-Smith P, ed. *Reflux Nephropathy*. New York: Masson Publishing, 1979: 126-33.
- Ransley PG, Risdon RA. Reflux and renal scarring. *Brit J Rad Suppl* 1978; 14:1-7.
- Hodson CJ, Maling TMJ, MacManamon PH et al. Pathogenesis of reflux nephropathy. *Br J Radiol Suppl* 1975; 13:1-5.
- Rolleston GL, Shannon FT, Utley WLF. Follow-up of vesicoureteral reflux in the newborn. *Kidney Int* 1975; 8:59-65.
- Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Ped Nephrol* 1987; 1:647-51.
- Ransley PG, Risdon RA. Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int* 1981; 20:733-42.
- Rushton HG, Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for evaluation of pyelonephritis and scarring: review of experimental and clinical studies. *J Urol* 1992; 148:1726-32.
- Smellie JM, Edwards D, Hunter N, Normand ICS, Prescod N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int, suppl* 1975; 8:565-72.
- Tamminen-Mobius T, Brunier E, Ebel KD et al. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. *J Urol* 1992; 148:1662-6.
- Bernstein J, Arant BS Jr. Morphological characteristics of segmental renal scarring in vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148:1712-4.
- Winberg J. Commentary: progressive renal damage from infection with or without reflux. *J Urol* 1992; 148:1733.
- Bailey RR, Lynn KL, Smith AH. Long-term follow-up of infants with gross vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148:1709-11.
- Berg UB. Long-term follow-up of renal morphology and function in children with recurrent pyelonephritis. *J Urol* 1992; 148:1715-20.
- Arant BS Jr. Vesicoureteric reflux and renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:491-511.
- Kallen RJ. Paleonephrology and reflux nephropathy: from the "big-bang" to end-stage renal disease. *Am J Dis Child* 1991; 145:860-4.
- Mc Rae CU, Shannon FT, Utley WLF. Effect on renal growth of reimplantation of refluxing ureters. *Lancet* 1974; 1:1310-2.
- Redman JF, Scriber LJ, Bissada NK. Apparent failure of renal growth secondary to vesicoureteral reflux. *Urology* 1974; 3:704-7.
- Dwoskin JY, Perlmutter AD. Vesicoureteral reflux in children: a computerized review. *J Urol* 1973; 109:888-90.
- Merrel RW, Mowad J. Increased physical growth after successful antireflux operation. *J Urol* 1979; 122:523-7.
- Bailey RR. Sterile reflux: is it harmless? In: Hodson J, Kincaid-Smith P, eds. *Reflux Nephropathy*. New York: Masson Publishing Co., 1979, p.281.

38. van Gool JD, Hjalmas K, Tamminen-Mobius T, Olbing H. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148:1699-702.
39. Walker RD, Duckett JW, Bartone FF et al. Screening school-children for urologic disease. *Birth Defects* 1977; 13:399-407.
40. Lebowitz RL. The detection and characterization of vesicoureteral reflux in the child. *J Urol* 1992-2; 148:1640-2.
41. Egli DF, Tulchinski M. Scintigraphic evaluation of pediatric urinary tract infection. *Semin Nucl Med* 1993;23:199-218.
42. Willi UV, Treves S. Radionuclide voiding cystogram. *Urol Radiol* 1983; 5:161.
43. Blane CE, DiPietro MA, Zerlin JM, Seldman AB, Bloom DA. Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteral reflux. *J Urol* 1993;150:752-5.
44. Haycock GB. A practical approach to evaluating urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol* 1991; 5:401-2.
45. Majd M, Rushton HG. Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. *Semin Nucl Med* 1992; 22:98-111.
46. Rosemberg AR, Rossleigh MA, Brydon MP, Bass SJ, Leighton DM, Farnsworth RH. Evaluation of acute urinary tract infection in children by dimercaptosuccinic acid scintigraphy: prospective study. *J Urol* 1992; 148:1746-9.
47. Allen TD. Commentary. Voiding dysfunction and reflux. *J Urol* 1992; 148:1706-7.
48. Noe HN. The role of dysfunctional voiding in failure or complication of ureteral reimplantation for primary reflux. *J Urol* 1985; 134:1172-5.
49. Walker RD. Vesicoureteral reflux. In: Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS et al., eds. *Adult and pediatric urology*. Chicago: Year Book Med Publishers, 1987; 1676-706.
50. Bailey RR. Commentary: The management of Grade I and II (non-dilating) vesico-ureteral reflux. *J Urol* 1982; 148:1693-5.
51. Merguerian PA, McLorie GA, Khoury AE, Thorne P, Churchill BM. Submucosal injection of polyvinyl alcohol foam in rabbit bladder. *J Urol* 1990; 144:531-3.
52. Aladjem M, Boichis H, Hertz M, Herzfeld, Raviv U I. The conservative management of vesicoureteric reflux: a review of 121 children. *Pediatrics* 1978-80; 65:80.
53. Edwards D, Normand ICS, Prescod N, Smellie JM. Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J* 1977; 2:285-8.
54. Normand ICS, Smellie JM. Vesicoureteric reflux: the case for conservative management. In: Hodson J, Kincaid-Smith P, ed. *Reflux Nephropathy*. New York: Masson Publishing Co., 1979: 281-6.
55. Arant BS Jr. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: a preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Urol* 1992; 48:1683-7.
56. 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.
57. McLorie GA, McKenna PH, Jumper BM, Churchill BM, Gilmour RF, Khoury AE. High grade vesicoureteral reflux: analysis of observational therapy. *J Urol* 1990; 144:537-40.
58. Tanagho EA, Hutch JA, Meyers FH, Rambo Jr ON. Primary vesicoureteral reflux: experimental studies of its etiology. *J Urol* 1965; 93:165-76.
59. Olbing H, Claesson I, Ebel K-D et al. Renal scar and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux - 5 year report of the International Reflux Study in Children (European Branch). *J Urol* 1992; 148:1653-6.
60. Farkas A, Moriel EZ, Lupa S. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux: our experience with 115 ureters. *J Urol* 1990;144:534-6.
61. Smellie JM, Normand ICS. Bacteriuria, reflux and renal scarring. *Arch Dis Child* 1975; 50:581.
62. Duckett JW, Walker RD, Weiss R. Surgical results: International reflux study in children (United States Branch). *J Urol* 1992;148:1674-5.
63. 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.
64. Lyon RP, Halverstadt DB, Tank EJ et al. Vesicoureteral reflux. In: Ehrlich RM, ed. *Dialogues in Pediatric Urology*. New York, W J Miller Ass Inc, 1977; 1:2-8.
65. Seruca H. Vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective study. *J Urol* 1990; 142:494-8.
66. Arap S, Cabral AD, Campos Freire JG, Gregoir W, van Regemorter G. The extra-vesical antireflux plasty: statistical analysis. *Urol Int* 1971; 26:241-51.
67. Arap S, Abrão EG, Góes GM. Treatment and prevention of complications after extravesical antireflux technique. *Eur Urol* 1981;7:263-7.
68. Brown S. Open vs. endoscopic surgery in the treatment of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987;142:499-500.
69. Kaplan WE, Dalton DP, Firlit C. The endoscopic correction of reflux by polytetrafluoroethylene injection. *J Urol* 1987;138:953-5.
70. Schulman CC, Simon J, Pamart D, Avni FE. Endoscopic Treatment of vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1987; 138:950-2.
71. Jodal U, Koskimies O, Hanson E et al. Infection pattern in children with vesicoureteral reflux randomly allocated to operative or long term antibacterial profilaxis. *J Urol* 1992; 148: 1650-2.

Endereço para correspondência:

Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - s. 710F
CEP 05403-000 - São Paulo, SP, Brasil

Fone: (011) 881-1091 - Fax: (011) 64-7013