

Refluxo Vesicoureteral – Os Novos Conceitos e as Dúvidas de Sempre

HELENA JARDIM

Resumo

A evolução paralela dos conhecimentos clínicos e da medicina factual permite uma nova abordagem do refluxo vesicoureteral (RVU) da criança. Em concreto, a importante distinção do RVU neo-natal associado a hipodisplasia renal do RVU de diagnóstico pós-infecção do tracto urinário e que abalou a individualidade da chamada *nefropatia de refluxo* (NR) transformando-a numa entidade de amplo espectro em que o achado do RVU pode ser apenas um *presumível inocente*. Os estudos de biologia molecular reforçam o carácter familiar e genético do RVU e podem ser uma esperança na identificação de diferentes graus da doença e no rastreio, não invasivo, de familiares em risco. A abundância de conhecimentos não produziu, ainda, argumentos suficientemente válidos para estabelecer recomendações quer no diagnóstico quer no tratamento do RVU. Estes virão dos estudos em curso e que acompanham a longa história natural da doença. Até que os resultados se conheçam e as alternativas se clarifiquem, cada criança com RVU e NR deve ser avaliada individualmente e com independência das pressões do marketing científico, de opinião ou mesmo comercial.

Palavras-Chave: refluxo vesicoureteral, nefropatia de refluxo, infecção do tracto urinário.

Summary

Vesicoureteric Reflux – The New Concepts and the Old Questions

The parallel evolution of clinical knowledge and evidence-based medicine allows for a new approach to the vesicoureteric reflux (VUR) in children, namely the important distinction between neo-natal reflux with renal hypodysplasia and VUR diagnosed in association with a urinary tract infection. This distinction has put into question the uniqueness of the so called *reflux nephropathy* (RN) turning it into a broad spectrum of conditions where reflux can be a mere *presumed innocent*. Molecular genetics studies reinforce the familial and genetic aspects of this condition and can help in the identification of different degrees of the disease and in the non-invasive screening of family members at risk. The abundance of new

knowledge has not yet produced enough evidence that can lead to recommendations on diagnosis or treatment of VUR. These will come from the on-going studies which accompany the long natural history of this condition. Until the data are available and the different alternatives clarified, every child with VUR and RN should be individually monitored, independently from any pressures imposed by scientific, opinion or commercial marketing.

Key-Words: vesicoureteric reflux, reflux nephropathy, urinary tract infection

Introdução

O refluxo vesicoureteral (RVU) define-se pelo fluxo retrógrado, anormal, de urina da bexiga para o ureter ou para o ureter e rim através da junção uretero-vesical, normalmente estanque^{1,2}.

O refluxo, quando presente, é, no essencial, apenas um factor de risco de pielonefrite e de lesão renal definitiva, a *nefropatia de refluxo* (NR), causa major de hipertensão arterial e insuficiência renal crónica na criança e no adulto jovem. Isoladamente, o RVU não é causa de infecção urinária nem de cicatriz renal^{1,2}.

Ao longo dos últimos 30 anos o RVU tem sido objecto de inúmeros estudos que geraram profundas controvérsias mas que permitiram evidenciar a importância das sequelas potencialmente graves da doença renal associada a RVU. Se muitos aspectos da patogénese, da história natural e do tratamento, continuam por esclarecer, os benefícios do diagnóstico precoce, plano terapêutico individualizado e seguimento apropriado, estão bem demonstrados. Com efeito, no final dos anos 80 a NR contribuía em média, para cerca de 16% do total de crianças com insuficiência renal crónica terminal, valor significativamente inferior aos dados da década anterior, embora se reconheçam assimetrias profundas entre distintos países e que traduzem, indirectamente, níveis diversos de qualidade de

prestação de cuidados primários de saúde à criança^{3,4}.

Este artigo descreve as características principais do RVU e apresenta recomendações práticas através duma revisão não exaustiva da literatura.

2. Perspectiva Histórica

As primeiras descrições sobre RVU remontam ao tempo da Medicina Galénica⁵. No início do século passado, outros autores a ele se referiram também, considerando-o como achado anormal. A primeira representação do RVU e da NR foi seguramente feita por Leonardo da Vinci que, num dos seus desenhos anatómicos de 1500, esboçou dois rins atrofícos de contornos irregulares com ureteres de implantação anormal numa bexiga de dimensões aumentadas. Este era também um dos tipos de rim observado por Bright nos doentes que faleciam em anasarca e com hipertensão arterial e por Wagner nos indivíduos com história de infecções urinárias recorrentes^{6,7}.

Hodson, radiologista pediátrico, foi o primeiro a descrever, em 1959, os aspectos radiológicos da pielonefrite crónica que verificou serem perfeitamente correlacionáveis com os dados das observações macroscópicas de Heptinstall que se dedicou à histopatologia renal⁸. No ano seguinte, Hodson e também Edwards, urologista, descobriram a importante associação entre pielonefrite crónica e RVU que marcou o início da investigação científica nas várias vertentes da infecção urinária, refluxo e sua nefropatia, não só a investigação clínica mas também a investigação em modelos animais e de que Hodson foi o iniciador⁹.

É assim evidente que duas patologias de há muito conhecidas seguiram trajectos paralelos na história da Medicina até à década de 60. Nos últimos 40 anos são inúmeros os trabalhos dedicados a estas entidades mas apesar disso ainda insuficientes para o seu completo esclarecimento, dificultado ainda, pela longa história natural da doença e pelo emergir de novos conhecimentos decorrentes do diagnóstico pré-natal, da medicina molecular e ainda de novas técnicas de diagnóstico e estratégia terapêutica.

2.1 O RVU como “vilão”

Em 1973, Ross Bailey da Nova Zelândia, propõe a designação de *nefropatia de refluxo* para isolar a lesão renal associada a RVU do grupo geral das “pielonefrites crónicas”. Realça assim o papel etiopatogénico do RVU na cicatriz renal. É a fase em que o RVU é considerado o grande inimigo, o “vilão” a abater. Assim se compreende que date desta era o grande entusiasmo pelo desenvolvimento das técnicas cirúrgicas de correcção do defeito^{10,11}.

A acção etiopatogénica do RVU na ausência de infecção do tracto urinário (ITU) rodeou-se de alguma confusão na sequência dos resultados dos trabalhos exper-

imentais no leitão iniciados por Hodson e continuados pelo seu discípulo Ransley, a partir de 1978. Hodson postulava, anos antes, que o RVU estéril poderia, só por si, ocasionar cicatriz e Ransley defendia que, experimentalmente, na ausência de ITU, o RVU não condicionava a formação de lesão renal. Era a teoria do *big bang* da ITU contra a teoria do efeito *waterhammer* do RVU^{12,13}. Chegaram os dois a acordo quando Ransley constatou que, no modelo experimental, quando a bexiga era sujeita a pressões elevadas (modelo de Hodson) poderia ocorrer cicatriz mesmo na ausência de ITU. No modelo de Ransley os animais não eram submetidos a obstrução uretral pelo que as pressões intravesicais se mantinham normais. Nestas circunstâncias só ocorria lesão renal quando RVU e ITU se associavam. A lesão renal era ainda circunscrita àquelas áreas papilares que permitiam o refluxo intra-renal, as papilas compostas, também designadas por refluxivas, ao contrário das papilas cónicas ou não refluxivas. Os animais com RVU estéril não desenvolviam lesão renal^{14,15}. É bem conhecida a associação entre obstrução urinária mantida e lesão renal. No modelo de Hodson era a obstrução e não o RVU que provocava lesão renal.

No meio destas controvérsias, em 1973, Baker¹⁶ constata que a incidência de RVU na criança é muito superior à do adulto e descreve a sua resolução espontânea com o tempo apesar de continuar a defender a correcção cirúrgica...

2.2 O RVU como “catalizador”

Dados provenientes de diferentes países sustentam uma abordagem menos agressiva do RVU e reconhecem que muitas crianças com RVU não têm indicação cirúrgica. Em 1976 num trabalho retrospectivo, Lenaghan demonstra que as crianças com RVU seguidas de modo conservador, não apresentavam novas cicatrizes nem progressão das existentes desde que não tivessem ITU recorrente, apesar da persistência do RVU¹⁷.

É a fase em que de “vilão” o RVU passa a mero “catalizador” dos efeitos renais da ITU.

A partir das descrições de Smellie sobre a resolução espontânea do RVU em crianças submetidas a profilaxia contínua e prolongada de ITU instalou-se definitivamente a opção médica da abordagem do RVU e que mantém toda a actualidade como comprovam trabalhos muito recentes da mesma autora. Nestes, continua a demonstrar que não existe superioridade de qualquer dos tipos de tratamento sobre o outro, mesmo em crianças com RVU grave e cicatrizes bilaterais¹⁸.

O RVU foi sempre encarado como uma malformação congénita da implantação vesical e a NR como doença adquirida em consequência da ITU associada ao refluxo. A ultrasonografia fetal veio abalar este conceito ao permitir identificar RVU e lesão renal em crianças com diagnósti-

co pré-natal de pielectasia e sem ITU. Esta entidade, prontamente designada de *nefropatia de refluxo congénita* tem natureza totalmente diversa da das lesões adquiridas pós-infecção¹⁹. Os achados histopatológicos em crianças submetidas a nefrectomia demonstraram a presença de lesões displásicas primitivas neste tipo de rins. Clínicamente, são sobretudo crianças do sexo masculino, com graus severos de RVU²⁰.

2.3 O RVU como “presumível inocente”

O RVU é uma doença com marcado componente familiar o que motivou intensa investigação no sentido do esclarecimento do modo de transmissão da doença e da identificação dos mecanismos genéticos responsáveis pelo RVU. A teoria de Stephens propõe que, um mesmo defeito genético, é responsável pela implantação anómala do ureter na bexiga, com conseqüente RVU, e pelas lesões renais displásicas observadas no rim²¹.

É a fase em que o RVU é considerado “espectador inocente” ou “achado radiológico” no estudo das lesões renais a ele associadas.

Longamente sentado no banco dos réus o RVU adquire agora o estatuto pleno de “presumível inocente”.

Em resumo, à luz da evolução dos conhecimentos e do exercício da medicina baseada na evidência, é imperioso encarar hoje o RVU de modo diverso, como diverso pode ser o seu significado clínico perante lesões renais de natureza distinta. Estas diferenças podem repercutir-se no modo de tratamento e seguimento.

Não se questiona hoje a responsabilidade do RVU na génese da pielonefrite aguda mas a dificuldade diagnóstica entre lesões displásicas primitivas e lesões adquiridas subsequentes a infecção, torna ténues as correlações entre modalidades de tratamento e atingimento parenquimatosos, anteriormente estabelecidas.

3. Epidemiologia

A prevalência do RVU na população em geral é desconhecida. Numa revisão da literatura em crianças sem ITU, Bailey encontrou valores de 0.4% a 1.8%²². Esta prevalência diminui com a idade e varia com o sexo. Mais frequente ao nascimento no sexo masculino (relação de 4-6:1), o RVU é mais frequente na menina em idade escolar.

Pelo contrário é bem conhecido que o RVU está presente em cerca de 30 a 60% das crianças com o diagnóstico de ITU. Esta percentagem varia em função da idade, do sexo, da sensibilidade do método de diagnóstico escolhido, do intervalo entre a infecção e o estudo e ainda se se trata de um primeiro episódio ou de uma recidiva. O RVU é frequentemente bilateral^{1,2}.

O RVU tem um carácter familiar comprovado pelo atingimento de aproximadamente 30% dos irmãos e até

66% dos descendentes de um doente afectado^{23,24}. Na nossa experiência 43% dos irmãos de crianças atingidas mostraram RVU ou lesão renal, em alguns casos de gravidade superior ao doente index²⁵.

O RVU é muito mais frequente nos caucasianos do que nos afro-americanos onde a incidência após ITU, no sexo feminino, é cerca de dez vezes inferior à observada nas crianças caucasianas do mesmo sexo³.

O RVU pode inserir-se no contexto de outras malformações congénitas ou síndromes designando-se então por *RVU sindrómico* como ocorre no síndrome coloboma rim ou no síndrome de Kjalman ao contrário do que acontece no RVU não sindrómico ou *RVU primário isolado*.

4. Etiopatogénese

4.1 Definições

A junção uretero-vesical é normalmente estanque mercê das características da inserção do ureter na parede vesical, do seu trajecto sub-mucoso e da sua abertura no lúmen da bexiga. O RVU caracteriza-se pelo fluxo retrógrado de urina através da junção uretero-vesical, por anomalia da junção uretero-vesical³.

Distinguem-se actualmente dois tipos de refluxo:

O RVU *primário*, também designado por *congénito* ou *primitivo* ou *malformativo* é devido a uma falência congénita do mecanismo anti-refluxo da junção uretero-vesical, sem outras anomalias aparentes. Em caso de refluxo primário o trajecto vesical sub-mucoso do ureter é anormalmente curto e o meato ureteral está deslocado lateralmente da sua inserção normal na bexiga permitindo à urina refluir quando ocorre a micção ou o preenchimento vesical¹⁻³.

Com o crescimento, a maturação do trigono vesical provoca um alongamento da porção intramural do ureter e a maior parte dos refluxos atenuam-se progressivamente com uma resolução anual média de 10-15%²⁶. No total, mais de 80% dos refluxos sem dilatação ureteral (graus 1 e 2) e cerca de 40% dos refluxos mais graves (graus 3-5) desaparecem espontaneamente^{27,28}. O RVU é uma das raras malformações congénitas que pode desaparecer com a idade²⁹.

O diagnóstico de RVU primário é feito em cerca de 90% dos casos, na sequência de investigação de uma pielonefrite aguda e, para os restantes 10% contribuem, de modo significativo, o rastreio familiar ou o diagnóstico ecográfico ante-natal de pielectasia³⁰. No seio do RVU primário, o refluxo de diagnóstico neo-natal emerge actualmente como uma entidade à parte, com características relativamente homogéneas, com patogénese e história natural específicas e provavelmente distintas dos RVU primários de diagnóstico mais tardio e pós-pielonefrite. O RVU neo-natal distingue-se nomeadamente, por ter uma

prevalência muito superior no sexo masculino (relação sexo masc/fem 4-6:1)^{27,31}, por ser de grau elevado em mais de 50% dos casos³², por se associar a lesões renais congénitas proporcionais ao grau de refluxo e de natureza hipo-displásica implicando um defeito na nefrogénese¹⁹. Pode associar-se um componente de disfunção uro-dinâmica²⁷ e o prognóstico, em casos de atingimento bila-teral marcado, pode ser marcado por uma insuficiência renal crónica presente desde o nascimento e de evolução progressiva e independente da prevenção de ITU ou da resolução do RVU^{19,33}. De algum modo, a observação de que as maiores complicações do RVU como a hipertensão arterial e a insuficiência renal crónica são predominantes no sexo masculino, parece comprovar que os casos de refluxo congénito se associam a doença renal mais grave³⁴, apesar de a doença ser globalmente mais frequente no sexo feminino³⁵.

O RVU *secundário* pode ocorrer em circunstâncias estruturais ou funcionais que comprometam a integridade do mecanismo anti-refluxo da junção uretero-vesical. É o que se verifica nos casos de aumento da pressão intravesical por obstrução anatómica (valvas da uretra posterior, ureterocelo, etc) ou funcional (bexiga neurogénica, bexiga instável) do tracto urinário inferior. Pode também ser secundário a causas inflamatórias ou iatrogénicas como radioterapia pélvica, cirurgia vesical, ou ainda ter carácter transitório em associação com infecção urinária³².

O RVU acompanha-se, em alguns casos, de *refluxo intra-renal*, que se define pela penetração retrógrada da urina nos tubos colectores através das designadas papilas renais refluxivas ou compostas, agregando vários grupos papilares, em contraste com as papilas não refluxivas, ou cónicas, drenando um único lobo renal e que não permitem o refluxo intra-renal³⁶. Este fenómeno é evidenciável na cistografia miccional já que a penetração do produto de contraste nas zonas refluxivas permite a opacificação de zonas parenquimatosas com uma imagem peculiar em “chuveiro” irradiando dos cálices (Fig 1). O refluxo intra-renal, quando presente, é um elemento facilitador do acesso dos agentes infecciosos ao parênquima, identifica áreas em risco de lesão cicatricial permanente, é mais frequente nas crianças mais jovens e raramente observável depois dos 5 anos de vida. As papilas refluxivas são mais frequentes nas regiões polares do rim mas é sempre difícil afirmar se a sua presença é congénita ou eventualmente induzida por áreas cicatriciais prévias adjacentes aos grupos refluxivos. A ausência de papilas refluxivas pode explicar porque razão em algumas situações de refluxo, não ocorre cicatriz renal mesmo quando existe ITU intercorrente.

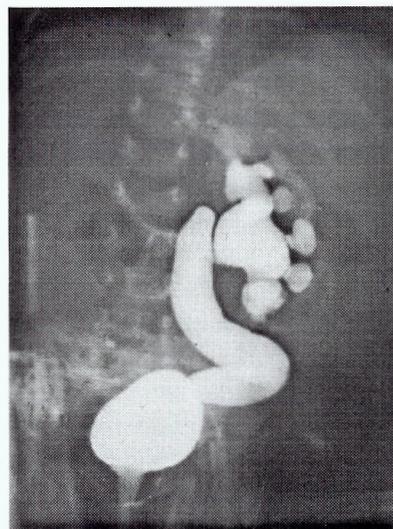


Fig. 1 - Refluxo grau V com refluxo intra-renal.

A designação *nefropatia de refluxo*, termo introduzido por Bailey em 1973¹⁰, veio substituir a anterior, menos precisa, de pielonefrite crónica e reforçar o papel fundamental do RVU na etiopatogénese das lesões renais parenquimatosas associadas a RVU e infecção urinária. Esta definição, coincidiu com a aceitação plena da tríade etiopatogénica, refluxo, infecção e cicatriz renal. Apesar da designação recente, a evolução rápida dos conhecimentos científicos e, designadamente, o contributo do diagnóstico pré-natal, vieram demonstrar que as lesões renais associadas a RVU estão longe de poder ser englobadas sob a designação única de nefropatia de refluxo. Com efeito, embora seja inquestionável a associação entre RVU primário e nefropatia de refluxo, há toda a necessidade de distinguir as situações de doença congénita das adquiridas pós-natalmente secundárias a infecção urinária³⁵.

Nesta conformidade a designação *nefropatia de refluxo* engloba mais um *espectro* de doenças que uma entidade isolada pelo que é de antever a necessidade de um aperfeiçoamento na actual terminologia. Está já vulgarizado o termo *nefropatia de refluxo congénita* para identificar as situações congénitas mas é óbvio que as situações de *nefropatia de refluxo adquirida* são mais difíceis de precisar. Só será possível afirmar o carácter exclusivamente *adquirido* da lesão se houver associação comprovada com infecção urinária e se se houver documentado anteriormente a integridade parenquimatosa renal³⁷. A partir de peças de nefrectomia foi já possível observar que em muitas situações existe uma situação *mista*, isto é, coexistem áreas de displasia ou hipodisplasia com zonas de atingimento intersticial sugestivo de infecção²⁰.

4.2 Classificação

A gravidade do RVU é variável e avalia-se radiologi-

camente. A classificação internacional baseada nas imagens da cistouretrografia miccional é a mais utilizada. Define cinco graus: do grau I que corresponde ao refluxo de menor gravidade no qual a urina ascende ao ureter sem atingir o sistema pelo-calicial, ao grau V onde a urina invade todo o sistema colector com dilatação maciça dos ureteres, que aparecem tortuosos, e atinge o bacinete e os cálices renais com desaparecimento da impressão papilar³⁸.

A presença e a extensão das cicatrizes renais está em relação com o grau de refluxo. A maioria dos doentes com graus III a V desenvolve cicatriz renal quando ocorre ITU ao contrário dos portadores de refluxos ligeiros que, nas mesmas circunstâncias, desenvolvem cicatriz em menos de 20% dos casos³⁹.

Num trabalho de âmbito nacional envolvendo 466 doentes com RVU, Navarro e colaboradores concluem que as crianças portadoras de RVU grau III ou superior têm um risco de desenvolver cicatriz que é três vezes maior que o dos doentes com graus I ou II³⁹.

4.3 Bases genéticas

Há uma evidência crescente de que o RVU tem um componente familiar. Os primeiros estudos genéticos de análise segregacional evidenciaram que o RVU é herdado através de um único gene dominante com uma frequência génica estimada de 1 para 600, associado possivelmente à expressão de factores ambientais^{35,40}.

O RVU é considerado a doença genética de transmissão dominante mais frequente no homem, o que é também demonstrado por estudos epidemiológicos que evidenciam que pelo menos 50% dos filhos ou dos irmãos de doentes afectados são também portadores de RVU^{23,24}.

O carácter familiar da doença motivou tentativas de identificação do gene/genes responsáveis pelo RVU. Inicialmente foram estudadas situações sindrómicas em que o RVU faz parte do quadro clínico como o síndrome coloboma-rim, o nanismo de Robinow, o síndrome de Kallman, com genes já identificados⁴¹. Estudaram-se também os genes fundamentais envolvidos na nefrogénese como o gene PAX2 cuja mutação causa o síndrome coloboma-rim e ainda genes responsáveis pelo desenvolvimento do ureter como o receptor KGF (FGFR2) e o receptor GDNF (RET), mas não foram identificadas quaisquer mutações nestes genes nas famílias com RVU primário não sindrómico⁴².

Estes resultados sugerem que o RVU primário é provavelmente uma doença geneticamente heterogénea como conclui o estudo em famílias alargadas feito por Feather e colaboradores⁴³. Neste trabalho, o RVU foi associado a um locus no cromossoma 1 mas doze locus adicionais foram igualmente identificados noutras locais do genoma. Não foi encontrada associação significativa com o cromossoma 6p ou o cromossoma 10 que estão envolvi-

dos na nefrogénese e com mutações identificadas em síndromes com envolvimento como o coloboma-rim.

À semelhança do já realizado em outras entidades, foram estudados os polimorfismos do gene do enzima de conversão da angiotensina, numa tentativa de investigar factores genéticos que possam identificar os doentes com RVU com maior risco de desenvolver sequelas. Num dos trabalhos, a frequência de doentes com homozigotia para o alelo D do gene do ECA foi nove vezes superior nos doentes portadores de cicatriz renal em comparação com os não portadores⁴⁴. Outros trabalhos, contudo, não conseguiram confirmar estes achados⁴⁵.

Em resumo, embora o RVU seja claramente uma doença familiar estamos ainda longe de conseguir identificar, por métodos não imagiológicos, os familiares afectados ou em risco de vir a desenvolver doença renal permanente.

4.4 História natural

No decurso do crescimento a maturação do trigono vesical conduz a um alongamento da porção intramural do ureter e a maior parte dos refluxos reduzem de grau ou resolvem espontaneamente, a uma média de 10-15% ao ano. O tempo de resolução do refluxo é correlacionável com a sua gravidade. Nos refluxos de grau I a III, 90% desaparecem nos 5 anos após o diagnóstico verificando-se que a resolução é mais precoce nas crianças em que o diagnóstico inicial é feito antes do primeiro ano de vida⁴⁶.

No momento do diagnóstico, 13 a 60% das crianças portadoras de RVU mostram já lesões definitivas de NR⁴⁷. A descrição radiológica destas lesões características foi feita inicialmente por Hodson com base nos achados da urografia de eliminação: cálices distorcidos com inversão da concavidade habitual (*clubbing*), redução da espessura do parênquima adjacente, irregularidade do contorno renal e redução do tamanho global do rim⁸. Esta descrição radiológica é perfeitamente correlacionável com a observação macroscópica das lesões como extensamente comprovado por Ransley e Risdon em termos clínicos e experimentais^{8,14}. Actualmente, a cintigrafia renal pelo ácido dimercaptosuccínico marcado pelo tecnécio 99 (DMSA) é considerada o exame mais sensível para detectar defeitos focais de captação do radiofarmaco que possam corresponder a cicatrizes corticais. Deve ser realçado que nem todos os defeitos de captação são equivalentes a cicatriz já que, nas situações de pielonefrite aguda, se pode assistir a hipocaptações iniciais que revertem em 6 meses a um ano sem deixar lesão definitiva⁴⁸.

Histologicamente, encontra-se na NR cicatrizes pielonefriticas associadas a fibrose e ainda em algumas situações, lesões de esclerose segmentar e focal. Pode observar-se hipo-displasia mais especificamente nos casos de refluxo neo-natal.

Apesar de o RVU, pela estase que implica, ser um factor facilitador de infecção do parênquima renal, é difícil distinguir a responsabilidade de cada um destes agentes na formação da cicatriz final. Alguns autores defendem que o RVU só por si, e mesmo estéril, pode lesar o rim com base nas observações experimentais de Hodson ou mesmo nas observações mais recentes das lesões congénitas do refluxo neo-natal³¹. No entanto é sabido que no modelo de Hodson o RVU se associava a pressões intravesicais elevadas condicionadas por obstrução uretral. Num modelo experimental mais recente sem obstrução urinária baixa, Bailey demonstrou que na ausência de ITU o refluxo isolado não ocasionava cicatriz³⁹. Mesmo nos casos de diagnóstico pré-natal e de acordo com publicações recentes, supõe-se que as lesões observadas ao nascimento se produzem em associação, ainda que transitória, com elevadas pressões vesicais ocasionadas por uma obstrução urinária baixa *in útero*²⁷. Assim, tanto do ponto de vista experimental como do clínico, os conhecimentos mais recentes sugerem que o refluxo estéril não é potencialmente lesivo para a integridade do rim a não ser que a pressão vesical seja anormalmente elevada. Na presença de uma pressão vesical normal é necessária a associação de urina infectada com RVU para a formação de lesão renal, conceito que mantém actual a teoria do *big-bang* defendida por Ransley e Risdon e que atestava a preponderância do factor ITU na cicatriz da NR.

Outros factores de risco associados ao desenvolvimento de lesões renais na presença de RVU são o grau de refluxo, o refluxo intrarenal, a presença de obstrução anatómica ou funcional, o tipo de agente infeccioso e a sua virulência, a susceptibilidade individual, a idade e o atraso no início do tratamento^{32,46}.

A existência de uma obstrução anatómica do aparelho excretor associada ou não a RVU, tem efeito nocivo sobre o rim e deve ser corrigida rapidamente. As obstruções funcionais de que são exemplo a bexiga neurogénica, a hipercontractilidade do esfíncter ou a dissinergia vesico-esfíncteriana podem associar-se ao RVU e devem ser tidas em consideração já que o seu diagnóstico e tratamento adequados têm efeitos favoráveis na evolução do RVU e na prevenção de lesões renais.

Segundo a maioria dos autores a idade do doente na altura do diagnóstico está inversamente relacionada com o grau de lesão renal isto é, abaixo do ano de vida existe o risco máximo de cicatriz renal, que é moderado entre os 2 e os 5 e mínimo a partir dos 5 anos¹⁻³. Esta noção foi recentemente questionada⁵⁰.

Alguns doentes particularmente susceptíveis a ITU recorrentes apresentam uma colonização peri-uretral anormal por agentes gram-negativos e as suas células uroepiteliais parecem ter maior propensão para a atracção de algumas estirpes de *E. coli* em particular as possuidoras de

adesinas (antigénios de superfície) ou fimbrias⁵¹. O agente infeccioso em contacto com o tecido renal provoca neste uma resposta inflamatória com activação do complemento, fagocitose e libertação de enzimas citotóxicos e radicais de oxigénio que só por si ou associados a isquemia segmentar podem ocasionar lesão definitiva. Esta observação, já comprovada experimentalmente, sustenta as descrições de cicatriz renal em doentes sem RVU associado⁵¹.

A NR é considerada a causa fundamental de hipertensão arterial na criança e no adulto jovem. Numa população de 100 crianças com NR, inicialmente normotensas, verificou-se que ao fim de 20 anos de seguimento, 18 tinham desenvolvido hipertensão arterial, 15 depois dos 20 anos de idade e 3 antes dos 15. De salientar que nos doentes com início mais precoce os valores de pressão arterial eram significativamente mais elevados que nos doentes mais velhos. Isto é, a hipertensão é, em regra uma sequela tardia, quando precoce é de natureza grave^{35,52}.

Como causa de insuficiência renal a NR atinge ainda valores consideráveis, embora se verifique uma tendência para a redução relativa em comparação com outras causas³⁰. Tal pode dever-se apenas a uma melhor classificação das lesões associadas a refluxo como a individualização das hipo-displasias, mas pode contemplar também uma real diminuição do número de casos de nefropatia de refluxo por uma maior sensibilidade da comunidade médica para o diagnóstico e tratamento adequado de ITU como demonstrado na Suécia⁵³.

5. Manifestações Clínicas

O RVU é, em si mesmo, assintomático. As suas manifestações são indirectas e podem assumir diferentes formas que se resumem no quadro I, adaptado de Bailey⁵⁴.

Quadro I
Manifestações clínicas do refluxo vesico-ureteral (adaptado de Bailey⁵⁴)

- Infecção do tracto urinário
- Proteinúria, hipertensão, insuficiência renal (associado a nefropatia)
- Dor no flanco
- Rastreio familiar
- Enurese nocturna
- Associação com outras malformações congénitas
- Ecografia fetal
- Achado fortuito

Em cerca de 85% dos casos o RVU é diagnosticado na sequência do estudo de uma ITU sintomática ou de uma pielonefrite aguda. O quadro clínico de ITU na criança, particularmente no lactente, pode ser muito inespecífico e exige um alto nível de suspeição por parte do médico. Além disso é também nas idades mais jovens que o RVU é

mais frequente e que se verifica uma maior susceptibilidade à formação de cicatrizes renais permanentes. Na investigação da primeira ITU diagnosticada, 15 a 20% dos casos com RVU apresentam já lesões renais de extensão variável no DMSA e que geralmente têm relação positiva com o grau de RVU^{47,55}.

Numa pequena percentagem de casos, 10 a 15% o RVU poderá ser identificado no contexto do estudo de uma hipertensão arterial, de uma proteinúria ou de uma insuficiência renal crónica associadas a NR. De igual modo, na grávida, uma gestação complicada de ITU, sintomática ou não, ou mesmo uma pré-eclâmpsia podem ser as primeiras manifestações de um RVU³⁵.

Muito raramente a enurese nocturna pode ser o sintoma revelador de RVU (2 a 10% dos casos); por outro lado a enurese nocturna é particularmente frequente entre os portadores de RVU³².

A dor lombar característica do RVU, localiza-se ao nível da loca renal, aumenta com a repleção vesical e melhora com a micção. Este sintoma, muito específico de RVU, tem uma sensibilidade bastante reduzida (é referida apenas por 4 a 5% dos doentes).

A litíase renal pode ser uma manifestação também rara, associada a hipercaleciúria e favorecida pela estase urinária⁵⁶.

O atraso estatura ponderal também descrito, pouco específico, pode considerar-se mais relacionado com ocorrência e recorrência de ITU do que com o RVU propriamente dito.

A possível associação do RVU com outras malformações congénitas deve ser sempre considerada, particularmente nas malformações urogenitais (hipospádias, criptorquidia, duplicação do sistema colector, obstrução da junção pielo-ureteral, etc) ano-rectais (síndrome do intestino curto) ou mais complexas (doença de Hirschprung, síndrome de Prune-Belly)⁴⁶.

Dado o seu carácter familiar, o rastreio de filhos ou irmãos de doentes afectados pode levar à identificação de indivíduos assintomáticos mas as indicações e benefícios desse rastreio são muito discutíveis. A presença, em ecografia fetal, de uma hidronefrose de qualquer grau, de um megaureter, displasia multiquística ou de uma agenesia ou hipoplasia renal, levanta a possibilidade de diagnóstico de RVU em investigações pós-natais^{25,27,31}.

Por fim, o RVU pode ser um achado fortuito na sequência da realização de ecografia abdominal por qualquer outro motivo.

6. Diagnóstico

Quaisquer que sejam as circunstâncias acima descritas, o diagnóstico definitivo exige o recurso a exames imagiológicos. Cerca de um terço das crianças com ITU tem RVU e

não existe nenhum dado clínico que permita distinguir a criança com RVU da que não tem RVU. Daí a premência do estudo radiológico. Neste particular, existe muita controvérsia e pouco consenso em torno do *timing* e do tipo de estudo mais apropriado para cada situação, nos diferentes grupos etários⁵⁵.

Controvérsias aparte, o estado actual dos conhecimentos da fisiopatologia das lesões associadas a refluxo e a ITU e das suas potenciais sequelas, recomendam que se seja pragmático na adaptação individual e definição de atitudes na investigação de cada criança no primeiro episódio de ITU. Os exames a realizar devem contemplar os objectivos a atingir e que se resumem na identificação de crianças com:

- Anomalia estrutural do tracto urinário que predisponha a ITU recorrente como: obstrução, cálculo, bexiga neurogénica, RVU.

- Área renais em risco de formação de cicatriz ou com cicatriz estabelecida

Os argumentos a favor do diagnóstico e tratamento precoce do RVU para além da sua frequência incluem o facto de que 10 a 30% têm cicatrizes na altura do diagnóstico e 60 a 80% têm risco de infecção recorrente nos 18 meses imediatos ao episódio inicial⁴⁶. O benefício do diagnóstico precoce de ITU e RVU é bem demonstrado pela experiência pessoal de Belman que viu reduzir a incidência de cicatrizes renais na primeira ITU diagnosticada de 35 a 61% para 12%, em poucas décadas⁴⁶.

A avaliação inicial compreende uma ecografia renal a fim de avaliar a presença de dilatação do tracto urinário. A ausência desta ou mesmo a sua magnitude, não é correlacionável com a existência de RVU nem mesmo com o seu grau, quando documentados por cistografia miccional. Com efeito Blane e colaboradores, avaliaram 493 crianças com ecografia e cistografia com intervalo de 8 horas entre os dois exames e concluíram que mesmo alguns casos de refluxo grave, grau V, não evidenciavam dilatação na ecografia que pudesse fazer presumir a presença de RVU⁵⁷. Scott e colaboradores demonstraram que em 50% das crianças com RVU as ecografias iniciais não mostravam anomalias⁵⁸.

6.1 Cistouretrografia miccional

A cistouretrografia miccional é o único exame que permite o diagnóstico de RVU. Pode ser realizada com recurso a técnica usando contraste radiológico, cistografia radiológica, ou contraste radioisotópico em medicina nuclear, cistografia isotópica. As duas permitem o diagnóstico de refluxo, cada uma tem as suas vantagens e inconvenientes e ambas têm as suas limitações. O maior inconveniente é a necessidade de recurso a cateterização da uretra para instilação do produto de contraste o que é desconfortável para a criança. O uso de anestésicos ou

sedativos para inserção do catéter é controverso e altera os factores fisiológicos, dinâmicos, envolvidos no teste enquanto a acção das drogas perdura.

a) *Cistografia miccional radiológica*

A cistografia radiológica é a única que permite observar o detalhe anatómico da árvore excretora e classificar o grau de RVU como preconizado pelo International Reflux Study. Deve ser preferida no sexo masculino por visualizar a uretra e afirmar a eventual presença de válvulas da uretra posterior. É também mais fiável no diagnóstico de duplicação, ectopia ureteral com ou sem ureterocelo, trabeculação da bexiga, divertículo da bexiga ou corpo estranho. Muitos autores também a preferem como exame inicial no sexo feminino por permitir a quantificação do grau de RVU³⁸. Esta informação é particularmente importante já que o grau de cicatriz e a probabilidade de resolução do RVU estão directamente relacionados com o grau de RVU². Assim, o grau de RVU tem importância no prognóstico e pode interferir substancialmente nas opções terapêuticas.

A eficácia da cistografia miccional radiológica é afectada por várias razões dependentes da técnica ou dependentes do doente. Estas incluem o tipo de catéter (com ou sem balão terminal), volume, temperatura, ritmo de preenchimento vesical e altura da coluna do líquido de contraste. Por parte do doente interferem o carácter permanente ou transitório do RVU e ainda o seu estado de hidratação. A necessidade de o doente urinar na fase final para observação da uretra em condições de pouca privacidade e em ambiente estranho, pode ser um problema considerável^{3,46}.

Outra desvantagem da cistografia miccional é a quantidade de radiação gonadal em particular quando se usa a fluoroscopia. A introdução da radiologia digital veio diminuir este inconveniente diminuindo consideravelmente a dose de radiação^{1,2}.

b) *Cistografia isotópica directa*

A cistografia isotópica directa permite a monitorização do refluxo durante todo o decurso do procedimento sem implicar uma maior dose de radiação. Pode por conseguinte detectar situações de refluxo intermitente com maior sensibilidade que a cistografia radiológica. Em trabalho recente a cistografia isotópica quando comparada com a radiológica mostrou uma maior sensibilidade para o diagnóstico de refluxo e confirmou todos os resultados positivos ou negativos obtidos pelo método radiológico. Mesmo nos pequenos refluxos de grau I a cistografia isotópica mostrou resultados idênticos quando comparada com a radiológica⁵⁹.

A classificação precisa do grau de refluxo é uma das limitações deste método mas as imagens permitem em

regra ordenar o refluxo em ligeiro moderado e grave.

A dose de radiação é 50 a 200 vezes inferior à da radiológica o que faz da cistografia isotópica o método ideal para o seguimento dos casos de refluxo em tratamento médico ou pós-cirurgia. Também é útil para excluir a presença de refluxo intermitente quando existe uma suspeita clínica e esta não é confirmada na cistografia radiológica e para o rastreio de refluxo familiar quando indicado.

c) *Cistografia isotópica indirecta*

A cistografia indirecta com recurso ao ácido diaminotetraetilpentoacético (DTPA) ou à mercaptoacetil-triglicerina (MAG-3) marcados pelo tecnésio 99, tem como grande vantagem não requerer a cateterização uretral mas tem fiabilidade reduzida sendo geralmente considerado que omite cerca de 2/3 dos refluxos. É útil quando afirma a existência de RVU mas o número de falsos-negativos é muito elevado⁴⁶.

A técnica da cistografia indirecta é simples mas requer que, após a injeção do produto, se obtenha um adequado preenchimento vesical seguido de micção. O resultado é considerado positivo e sugestivo da presença de refluxo quando a contagem de radiação se eleva nos ureteres ou ureteres e áreas renais, após a micção. A colaboração do doente é por vezes difícil de obter mesmo nos grupos etários mais elevados já que exige que a criança urine em frente à gama câmara e seguindo as instruções do observador.

A cistografia indirecta não permite o diagnóstico dos refluxos passivos que ocorrem na fase de preenchimento vesical, mas apenas os activos, evidenciados durante a micção.

d) *Outras técnicas*

A urosonografia miccional utilizando a ultrasonografia de contraste é uma nova técnica de diagnóstico de RVU recentemente descrita mas que exige igualmente a cateterização uretral embora não implique uso de radiação. O produto instilado na bexiga é constituído por microbolhas de ar que tornam a urina ecogénica e como tal susceptível de visualização ecográfica⁶⁰.

Outra técnica ecográfica descrita associa o uso de Doppler a cores mas não está ainda validada para o diagnóstico de RVU².

Há uma grande controvérsia em torno do intervalo ideal entre a ITU e a realização de CUM. Alguns autores defendem um intervalo de 4 a 6 semanas após o período infeccioso no sentido de evitar o diagnóstico de refluxo intermitente ou induzido por alterações inflamatórias da junção uretero-vesical. Mesmo que esta hipótese seja válida, o diagnóstico de RVU, ainda que transitório, associado à fase aguda da infecção tem a maior importância e, como tal, a maior vantagem em ser identificado. Obviamente

que a urina deve estar estéril quando se realiza o exame e idealmente o doente deve estar sob profilaxia antibiótica, mas protelá-lo durante semanas não é desejável.

7. Tratamento

O objectivo principal de qualquer modalidade de tratamento do RVU é prevenir ou limitar a formação de cicatrizes ao nível do parênquima renal. Ao redor deste objectivo, inquestionável nos seus propósitos, mantém-se todavia a controvérsia da melhor atitude terapêutica a tomar em cada circunstância e designadamente nas crianças portadoras de refluxo de grau mais elevado. A designada medicina baseada na evidência teoricamente a ideal para validar procedimentos clássicos ou novas iniciativas, não conseguiu até ao momento, argumentos satisfatórios no sentido de fundamentar recomendações terapêuticas sólidas para o tratamento do RVU.

Os estudos comparativos entre tratamento médico e cirúrgico do RVU, mesmo grave e com cicatrizes estabelecidas, não mostraram diferenças no que se refere ao crescimento renal, função renal ou formação de novas cicatrizes no final de 10 anos de seguimento^{18,61}. É importante recordar que estes trabalhos não tiveram qualquer grupo controlo em que o tratamento não fosse nem a profilaxia contínua nem a cirurgia e que pudesse documentar superioridade, a longo prazo, no benefício de qualquer uma destas estratégias sobre uma terceira alternativa que incluísse apenas a vigilância de ITU.

7.1 Tratamento médico

O objectivo do tratamento médico do RVU é evitar infecção recorrente ou mesmo a primeira ITU e o risco de cicatriz renal enquanto se espera a resolução espontânea do RVU. Na maioria das crianças pode adoptar-se esta atitude conservadora e que consiste na administração prolongada de antibióticos em doses profilácticas apoiada na recomendação de medidas gerais importantes na prevenção da ITU recorrente.

Os fármacos usados na profilaxia devem ser excretados pelo rim em elevadas concentrações urinárias, devem ser eficazes contra os agentes mais comuns, ter a capacidade de não alterar a flora fecal e ser isentos de efeitos secundários^{62,63}. Os agentes geralmente utilizados são, a partir dos 6 meses, a nitrofurantoína na dose de 1-2mg/Kg/dia, o trimetoprim isolado na dose de 1-2 mg/kg/dia ou associado ao sulfametoxazol na dose de 5-10mg/kg/dia. Deve optar-se por uma toma única nocturna ou duas tomas diárias se a criança não tiver controlo de esfíncteres⁶⁴. Nos lactentes com menos de 6 meses deve preferir-se o trimetoprim isolado embora alguns autores sugiram também o uso de amoxicilina na dose de 15mg/kg/dia³². As cefalosporinas como a cefalexina ou o

cefadroxil na dose de 10-15 mg/kg/dia são de uso menos comum e menos bem documentado⁶³.

A recorrência de ITU durante a profilaxia sugere o não cumprimento do regime ou dose demasiado baixa se o organismo for sensível ao antibiótico prescrito. Se for resistente indicia uma dose de antibiótico demasiado elevada ou resíduo vesical permanente⁶³. É fundamental esclarecer a família em relação aos objectivos da profilaxia no sentido de obter a adesão à terapêutica.

A duração ideal do tratamento profiláctico é assunto controverso e em permanente debate. Alguns defendem que a profilaxia deve acompanhar o tempo que o refluxo persistir. Outros advogam uma duração menor mas indefinida. A observação de alguns autores segundo os quais a ocorrência de refluxo intra-renal e de formação de novas cicatrizes é rara depois dos 5 anos, levou à ideia generalizada de que a profilaxia poderá suspender-se naquele idade mesmo que o RVU se mantenha.

Em caso de persistência do RVU para além dos 5 anos, a decisão de prolongar a profilaxia deve ser ponderada caso a caso e ter em conta a evolução do grau de RVU, a existência ou não de ITU recorrente, o padrão de esvaziamento vesical. Mas não há, até ao momento, qualquer evidência científica que permita resolver esta importante questão.

As medidas gerais preventivas incluem a aprendizagem de medidas de higiene correctas, micções frequentes, micção dupla ao deitar, prevenção da obstipação e tratamento de disfunções vesicais, se presentes.

7.2 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico do RVU primário é uma alternativa ao tratamento médico e que deve ser equacionada nas situações de falência na prevenção das pielonefrites seja por ineficácia da profilaxia ou por não cumprimento familiar. Há duas técnicas de resolução cirúrgica do RVU: a injeção sub-ureteral endoscópica e a reimplantação ureteral.

a) Injeção sub-ureteral endoscópica

É uma técnica relativamente recente e caracterizada pela injeção sub-mucosa de material biocompatível sob o orifício ureteral na junção ureterovesical, por via endoscópica. Foi inicialmente realizada com injeção de Teflon e por isso a técnica é vulgarmente designada por STING⁶⁵. Os resultados são inferiores aos da cirurgia clássica, 77 a 80% de sucesso versus 95 a 98% mas as vantagens são numerosas: eficácia equivalente à antibioprofilaxia, tratamento ambulatorio, ausência de cicatriz, menor risco de obstrução pós-operatória, menor custo, possibilidade de cirurgia convencional em caso de fracasso⁶⁶. Os receios evocados inicialmente em relação com a possível alergia ou migração do material utilizado, reduziram-se perante o aparecimento de novos compostos, o último dos

quais o Deflux (dextranómero, e copolímero do ácido hialurónico) mereceu aprovação da Food and Drug Administration para uso nos Estados Unidos⁶⁷.

Esta técnica é considerada minimamente invasiva mas o sucesso é muito dependente do executor. Embora uma sessão isolada seja de facto menos invasiva que a cirurgia convencional, o mesmo raciocínio não se pode aplicar quando um fracasso inicial implica a necessidade de múltiplas sessões e de várias cistografias de controlo. Por outro lado, o tempo é ainda escasso para avaliar da longevidade e eficácia do tratamento a longo prazo.

b) Reimplantação ureteral

A reimplantação ureteral é geralmente limitada aos refluxos de maior grau. O sucesso na cura do RVU é bastante elevado, 98% nos RVU de grau I a IV e 80% nos de grau V. É uma intervenção que exige internamento de alguns dias e com todos os riscos e custos inerentes a uma cirurgia. A possibilidade de obstrução como complicação do procedimento ronda os 2%⁶⁶.

7.3 Comparação do tratamento médico com o tratamento cirúrgico

Os estudos realizados até ao momento não evidenciam supremacia de qualquer das duas opções terapêuticas do RVU no que se refere às variáveis determinantes do prognóstico renal, a progressão de cicatrizes ou ocorrência de novas cicatrizes ou a evolução da função renal^{18,61}. As opções terapêuticas devem ser sempre ponderadas individualmente e com o envolvimento da família. A recorrência de ITU apesar da profilaxia ou por incumprimento da terapêutica continua a ser uma indicação consensual para a opção pela cirurgia e a deterioração da função renal no DMSA é apontada como uma indicação adicional por outros autores².

A questão da duração da profilaxia continua sem resposta⁶⁶.

A possibilidade de correcção cirúrgica dos refluxos persistentes torna sedutora a cirurgia muito particularmente a endoscópica mas a ausência de evidência de que um refluxo que se prolongue pela vida adulta seja lesivo para o rim, retira consistência a esta opção.

As orientações de 1997 da American Urological Association sobre o tratamento do RVU pediátrico, terminam afirmando “given the general lack of direct evidence that any treatment option is superior to another, parent and patient preferences should generally be honoured”⁶⁶. Na Europa alguns autores defendem também uma atitude que passa pela informação e respeito pela opção escolhida pelos pais⁶⁸.

8. Conclusão

Está demonstrado clínica e experimentalmente que o

RVU e a ITU estão na base da maior parte das cicatrizes renais adquiridas e que este tipo de lesão, irreversível, pode conduzir a sequelas como a hipertensão arterial e a insuficiência renal. A cicatriz ocorre preferencialmente em áreas de refluxo intra-renal tendo como requisito essencial a resposta inflamatória parenquimatosa a um agente bacteriano. Embora o risco e a extensão das cicatrizes se associem significativamente ao grau de refluxo, elas podem estabelecer-se em casos de refluxos de grau ligeiro ou mesmo em doentes com pielonefrite e sem refluxo demonstrado. A prevenção do atingimento renal passa sempre pelo reconhecimento precoce e tratamento adequado da ITU. O RVU, quando existente, é o maior factor de risco de reinfeção e lesão renal.

Alguns rins com graus elevados de RVU são congenitamente anormais (hipoplásicos e/ou displásicos). O diagnóstico diferencial é por vezes difícil de estabelecer com base exclusivamente nos estudos imagiológicos, sobretudo nos casos identificados na sequência do estudo de uma pielonefrite.

O RVU primário estéril não está associado à presença de cicatriz a não ser que coexista com obstrução do tracto urinário ou pressões intravesicais elevadas e persistentes.

O carácter familiar do RVU torna recomendável a vigilância e estudo dos familiares directos sobretudo se estes apresentarem alterações ecográficas e/ou ITU intercorrente.

Bibliografia

1. Rushton HG. Vesicoureteral reflux and renal scarring. In Barratt TM, Avner ED, Harman WE, eds. *Pediatric Nephrology*. Baltimore, *Williams and Wilkins*; 1999: 851-871.
2. Lambert H, Coulthard M. The child with urinary tract infection. In Webb N, Postlethwaite R, eds. *Clinical Paediatric Nephrology*. New York, Oxford University Press, 2003: 197-225.
3. Lerne GR, Fleischmann LE, Permuter AD. Reflux nephropathy. *Clin North Am* 1987; 34: 747-770.
4. Scharer K, Chantler C, Brunner FP. Dialysis and renal transplantation of children in Europe, 1974. *Acta Paediatr Scand*. 1976; 65: 657-62.
5. Galeno, citado por Polk HC. Notes on Galenic Urology. *Urol Survey* 1975; 15:2.
6. Bright R. Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine observations. *Guy's Hosp Rep* 1836; 1: 380-400.
7. Wagner d. Der Morbus Brightii. In *Handbuch der Krankheiten des Harnapparates*. Leipzig, Vogel 1881; 8: 352.
8. Hodson CJ. Radiological diagnosis of pyelonephritis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1959; 52: 669-672.
9. Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflux. *Clin Radiol* 1960; 11: 219-231.
10. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis: reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1: 132-141.
11. Williams DI. Surgical treatment of reflux in children. *Br J Urol* 1965; 37: 13-24.
12. Hodson CJ, Twohill SA. The time factor in the development of sterile renal scarring following high-pressure vesicoureteral reflux.

- Contr Nephrol* 1984; 39: 344-357.
13. Ransley PG, Risdon RA. Effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int* 1981; 20: 733-742.
 14. Ransley PG, Risdon RA. High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring: an experimental study in the pig and minipig. *Contrib Nephrol*. 1984; 39: 320-43.
 15. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology in infants and young children. *Urol Res*. 1975; 3: 111-3.
 16. Baker R, Maxted W, Maylath J. Relation of age sex and infection to reflux: Data indicating high spontaneous cure rate of reflux. *J Urol* 1966; 95: 27.
 17. Lenaghan D, Whitaker JG, Jensen F. The natural history of reflux and long-term effects of reflux on the kidney. *J Urol*. 1976; 115: 728-30.
 18. Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, Woolf AS. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 357(9265): 1329-33.
 19. Assael BM, Guez S, Marra G, Secco E, Manzoni G, Bosio M, Pelegatta A, Acerbi L, delli Agnola CA, Selvaggio G, Vegni M, Cecchetti V, Cucchi L. Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Br J Urol*. 1998; 82: 252-257.
 20. Risdon RA. The small scarred kidney of childhood. A congenital or an acquired lesion? *Pediatr Nephrol*. 1987 ;1: 632-7. Review.
 21. Schwarz RD, Stephens FD, Cussen LJ. The pathogenesis of renal dysplasia. II. The significance of lateral and medial ectopy of the ureteric orifice. *Invest Urol*. 1981; 19: 97-100.
 22. Bailey RR. Vesicoureteric reflux in healthy infants and children. In *Reflux Nephropathy*. Hodson CJ, Kincaid Smith P, eds. New York, Masson 1979; 59-61.
 23. Kenda RB, Fettich JJ. Vesicoureteric reflux and renal scars in asymptomatic siblings of children with reflux. *Arch Dis Child*. 1992; 67: 506-8.
 24. Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN Jr, Rivas ML. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol*. 1992; 148: 1869-71. Review.
 25. Jardim H, Marques J, Santos NT. Reflux nephropathy in siblings of affected children. *Ped Nephrol* 1991; 5: C58.
 26. Edwards D, Normand IC, Prescod N, Smellie JM. Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J*. 1977; (6082): 285-8.
 27. Sillen U. Vesicoureteral reflux in infants. *Pediatr Nephrol*. 1999; 4: 355-61. Review.
 28. Beckner N, Avner ED. Congenital nephropathies and uropathies. *Ped Clin North Am* 1995; 42: 1319-1341.
 29. Gusmano R, Perfumo F. Natural history of reflux nephropathy in children. *Contr Nephrol* 1988; 61:200-209.
 30. Cochat P. Question au spécialiste. *Paediatrica* 2003; 14: 91-93
 31. Marra G, Barbieri G, Dell'Agnola CA, Caccamo ML, Castellani MR, Assael BM. Congenital renal damage associated with primary vesicoureteral reflux detected prenatally in male infants. *J Pediatr*. 1994; 124: 726-30.
 32. Fischer C, Guignard JP. Vesico-ureteral reflux in children: current knowledge and management. *Rev Med Suisse Romande*. 2000; 120: 233-44.
 33. Wolfish NM, Delbrouck NF, Shanon A, Matzinger MA, Stenstrom R, McLaine PN. Prevalence of hypertension in children with primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr*. 1993; 123: 559-63.
 34. el-Khatib MT, Becker GJ, Kincaid-Smith PS. Reflux nephropathy and primary vesicoureteric reflux in adults. *Q J Med*. 1990; 284: 1241-53.
 35. Dillon MJ, Goonasekera CD. Reflux nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9: 2377-83.
 36. Ransley PG, Risdon RA. Renal papillary morphology in infants and young children. *Urol Res*. 1975; 3: 111-3.
 37. Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr*. 2000; 136: 30-4.
 38. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics*. 1981; 67: 392-400.
 39. Navarro M, Espinosa L. Nefropatia por reflujo. In Garcia Nieto V, Santos F. Eds. *Nefrologia Pediátrica*. Madrid, Aula Medica, 2000: 221-229.
 40. Mak RH, Kuo HJ. Primary ureteral reflux: emerging insights from molecular and genetic studies. *Curr Opin Pediatr*. 2003; 15: 181-5.
 41. Sanyanusin P, Schimmenti LA, McNoe TA, Ward TA, Pierpont ME, Sullivan MJ, Dobyns WB, Eccles MR. Mutation of the gene in a family with optic nerve colobomas, renal anomalies and vesicoureteral reflux. *Nat Genet*. 1996; 13: 129.
 42. Feather SA, Woolf AS, Allison J, Barratt TM, Blaydon D, Malcom SM. Exclusion of key nephrogenesis genes as candidates for familial vesicoureteric reflux. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 388A.
 43. Feather SA, Malcolm S, Woolf AS, Wright V, Blaydon D, Reid CJ, Flinter FA, Proesmans W, Devriendt K, Carter J, Warwicker P, Goodship TH, Goodship JA. Primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux and its nephropathy is genetically heterogeneous, with a locus on chromosome 1. *Am J Hum Genet*. 2000; 66: 1420-5.
 44. Ozen S, Alikasifoglu M, Saatci U, Bakkaloglu A, Besbas N, Kara N, Kocak H, Erbas B, Unsal I, Tuncbilek E. Implications of certain genetic polymorphisms in scarring in vesicoureteric reflux: importance of ACE polymorphism. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34: 140-5.
 45. Pardo R, Malaga S, Coto E, Navarro M, Alvarez V, Espinosa L, Alvarez R, Vallo A, Loris C, Braga S. Renin-angiotensin system polymorphisms and renal scarring. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18: 110-4.
 46. Belman AB. Vesicoureteral reflux. *Ped Clin North Am*. 1997; 44: 1171-1190.
 47. Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Sixt R. Renal damage one year after first urinary tract infection: role of dimercaptosuccinic acid scintigraphy. *J Pediatr*. 1996; 129: 815-20.
 48. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 739-44.
 49. Zhang YY, Bailey RR. A model of sterile vesicoureteric reflux in the sheep. *Pediatr Nephrol*. 1998; 12: 190-6; discussion 189.
 50. Benador D, Benador N, Slosman D, Mermillod B, Girardin E. Are younger children at highest risk of renal sequelae after pyelonephritis? *Lancet*. 1997; 349: 17-9.
 51. Kallenius G, Svenson SB, Hultberg H, Mollby R, Winberg J, Roberts JA. P-fimbriae of pyelonephritogenic *Escherichia coli*: significance for reflux and renal scarring—a hypothesis. *Infection*. 1983; 11: 73-6.
 52. Jardim H, Shah V, Savage JM, Barratt TM, Dillon MJ. Prediction of blood pressure from plasma renin activity in reflux nephropathy. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 1213-6.
 53. Esbjorn E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol*. 1997; 11: 438-42.
 54. Bailey RR, Maling T. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. In Shrier K, ed. *Diseases of the kidney. Library of Congress* 1993: 689-727.
 55. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med*. 2003; 348: 195-202.
 56. Garcia-Nieto V, Siverio B, Monge M, Toledo C, Molini N. Urinary calcium excretion in children with vesicoureteral reflux. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 507-11.
 57. Blane HH, Zeim JM. Renal sonography is not a reliable screening examination for vesicoureteric reflux. *J Urol* 1993; 150: 752.
 58. Scott JE, Lee RE, Hunter EW, Coulthard MG, Matthews JN. Ultrasound screening of newborn urinary tract. *Lancet*. 1991;

- 338: 1571-3.
59. Saraga M, Stanicic A, Markovic V. The role of direct radionuclide cystography in evaluation of vesicoureteral reflux. *Scand J Urol Nephrol.* 1996; 30: 367-71.
60. Novljan G, Kenig A, Rus R, Kenda RB. Cyclic voiding urosonography in detecting vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: 992-5.
61. Smellie JM, Jodal U, Lax H, Mobius TT, Hirche H, Olbing H; Writing Committee, International Reflux Study in Children (European Branch). Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr.* 2001; 139: 656-63.
62. Jodal U, Lindberg U. Guidelines for management of children with urinary tract infection and vesico-ureteric reflux. Recommendations from a Swedish state-of-the-art conference. Swedish Medical Research Council. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88: 87-9.
63. Bollgren I. Antibacterial prophylaxis in children with urinary tract infection. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88: 48-52.
64. Panchard MA, Guignard JP. Urinary tract infections in children: how should it be managed? *Rev Med Suisse Romande.* 1996; 116: 801-8.
65. Capozza N, Patricolo M, Lais A, Matarazzo E, Caione P. Endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux: twelve years' experience. *Urol Int.* 2001; 67: 228-31.
66. 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.* 1997; 157: 1846-51.
67. Oswald J, Riccabona M, Lusuardi L, Bartsch G, Radmayr C. Prospective comparison and 1-year follow-up of a single endoscopic subureteral polydimethylsiloxane versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for treatment of vesicoureteral reflux in children. *Urology.* 200; 60: 894-7.
68. Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parental preference. *BJU Int.* 2003; 92: 285-8.