



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

SARA CRISTINA MENDONÇA FREITAS

REFLUXO VESICoureTÉRICO: PERSPETIVAS ATUAIS

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DR. PEDRO MOREIRA

DR. HENRIQUE DINIS

[SETEMBRO/2012]

Refluxo Vesicoureterico: Perspetivas Atuais

Sara Cristina Mendonça Freitas ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

Correspondência:

Sara Cristina Mendonça Freitas

Mestrado Integrado em Medicina - 6º ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Travessa Nova da Rua António José de Almeida, Beco nº 9, 3000-046

Coimbra

E-mail: saracmfreitas@gmail.com

RESUMO

O Refluxo Vesicoureterico (RVU) corresponde ao fluxo retrógrado de urina da bexiga para o trato urinário superior por disfunção primária ou secundária da junção vesico ureterica (que em circunstâncias normais apresenta um mecanismo de anti refluxo funcional) e é a anomalia do foro urológico mais prevalente na criança.

O presente artigo de revisão foi feito com base numa pesquisa bibliográfica acerca de várias aspetos relacionados com esta anomalia, de modo a obter uma visão ampla da epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, exames de diagnóstico e das várias opções terapêuticas existentes.

Os exames imagiológicos mais utilizados para o diagnóstico e seguimento desta condição são a ecografia de contraste, a cistouretrografia miccional seriada e os exames de medicina nuclear. Foi possível inferir que a cistouretrografia miccional seriada é, segundo alguns autores, o exame de eleição para a caracterização do grau de gravidade do refluxo vesicoureterico, mas outros estudos concluíram que a cistografia radionucleotídica apresenta uma sensibilidade mais elevada do que a técnica anterior, havendo assim falta de consenso nesse aspeto. Foi ainda constatado que o cintigrama renal com DMSA, é o exame de eleição para avaliação de possíveis danos renais secundários a pielonefrite.

Atualmente existe um leque variado de opções terapêuticas para tratamento do RVU. A este respeito, a profilaxia antibiótica é alvo de contrassenso, havendo alguns estudos que demonstram falta de eficácia e de *compliance* da mesma e outros estudos que demonstram resultados contrários. O tratamento cirúrgico está associado a elevadas taxas de sucesso e mais recentemente, com a evolução do tratamento endoscópico, este tem vindo a apresentar taxas de sucesso equiparáveis às anteriores.

Para além das opções terapêuticas e dos exames imagiológicos atualmente conhecidos, é constatável a sua constante evolução, sendo por isso fundamental um conhecimento amplo e atual de novas técnicas que vão surgindo.

Palavras-chave:

Refluxo vesicoureterico, técnicas imagiológicas para diagnóstico do refluxo vesicoureterico, tratamento do refluxo vesicoureterico, cirurgia de reimplantação ureterica, tratamento endoscópico do refluxo vesicoureterico, profilaxia antibiótica no refluxo vesicoureterico.

ABSTRACT

Vesicoureteral Reflux (VUR) is an abnormal flow of urine from the bladder into the upper urinary tract due to primary or secondary dysfunction of the vesicoureteral junction (that in normal circumstances has an anti reflux mechanism) and this is the most common urological abnormality in children.

To elaborate this review article it was done research of the current scientific literature about several aspects of this abnormality, to achieve wide information about epidemiology, aetiology, pathophysiology, imaging exams and several options of treatment available.

Imaging exams more frequently used to diagnose and follow up this condition are: voiding urosonography with contrast, voiding cystourethrography and nuclear medicine exams. According to some authors the gold standard exam to evaluate the severity of vesicoureteric reflux, yet other studies have concluded that radionuclide voiding cystography presents higher sensibility than voiding cystourethrography and so there is lack of consensus in this matter. It was also concluded that DMSA scanning is the gold standard exam to evaluate possible kidney damages secondary to pyelonephritis.

Currently there are many treatment options for VUR. In this matter antibiotic prophylaxis is an option that has lack of consensus: there are some studies that demonstrated lack of effectiveness and compliance and others that have demonstrated opposite results. Surgical treatment presents high success rates and more recently, with the development of endoscopic treatment, this has been presenting success rates comparable to the open surgery success rates.

Besides this treatment options and the imaging techniques currently available, it is notable its constant evolution, so it is extremely important a wide knowledge of all the new emerging techniques.

Keywords:

Vesicoureteral reflux, imaging techniques to diagnose vesicoureteral reflux, vesicoureteral reflux treatment, ureteric reimplantation surgery, endoscopic treatment of vesicoureteral reflux, antibiotic prophylaxis in vesicoureteral reflux.

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

^{99m}Tc -DMSA - ácido dimercaptosuccínico marcado com tecnécio 99 metaestável

AB – Antibiótico

AEU – Associação Europeia de Urologia

CA – Cirurgia aberta

CO₂ – Dióxido de carbono

CUMS – Cistouretrografia miccional seriada

DTUI – Disfunção do trato urinário inferior

DxAH - Copolímero de dextranómero/ ácido hialurónico

HIT – Hydrodistention implantation technique

HTA – Hipertensão arterial

IRC - Insuficiência Renal Crónica

ITU – Infeção do trato urinário

JVU - Junção vesico uretérica

MEC – Matriz extracelular

PA – Profilaxia antibiótica

PCT – Procalcitonina

PTFE – Politetrafluoretileno

RU – Reimplantação uretérica

RUL – Reimplantação uretérica laparoscópica

RULAR – Reimplantação uretérica laparoscópica com assistência robótica.

RVU – Refluxo Vesicoureterico

STING – Subureteral transurethral injection

TE – Tratamento endoscópico

TUI – Trato urinário inferior

µm – micrómetro

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	11
II. OBJETIVOS	13
III. MATERIAL E MÉTODOS	14
IV. REFLUXO VESICOURETÉRICO	15
A. Definição e Incidência	15
B. Fisiopatologia	16
a. RVU Primário	18
b. RVU Secundário	20
C. História Natural do RVU	22
D. Apresentação Clínica	24
E. Implicações Patológicas do RVU para a Função Renal	25
F. Exames complementares de Diagnóstico	27
a. Cistouretrografia Miccional Seriada	28
b. Ecografia	30
c. Técnicas de Medicina Nuclear	31
d. Discussão das Técnicas Imagiológicas	33
e. Doseamento da Procalcitonina Sérica no Diagnóstico de RVU	34
G. Tratamento do Refluxo Vesicoureterico	35
a. Tratamento conservador	36
1. Seguimento	36
2. Profilaxia antibiótica contínua	36
b. Tratamento Invasivo	43
1. Correção endoscópica do RVU	43

2. Cirurgia de Reimplantação Uretérica.....	53
2.1. Técnica de Hutch.....	53
2.2. Técnica de Politano e Laedbetter.....	53
2.3. Técnica de Lich-Gregoir.....	53
2.4 Técnica de Glenn-Anderson.....	54
2.5. Técnica de Cohen.....	55
2.6. Cirurgia Laparoscópica.....	56
c. Discussão das Opções Terapêuticas.....	61
d. Indicações para Tratamento do RVU.....	65
H. Perspetivas Futuras.....	69
V. CONCLUSÕES.....	71
VI. REFERÊNCIAS/ BIBLIOGRAFIA.....	73
VII. ANEXOS.....	84
A. Anexo 1 – Normas editoriais para autores de <i>The Journal of Urology</i>	84

I. INTRODUÇÃO

O Refluxo Vesicoureterico (RVU), não constituindo uma patologia em si, mas uma anomalia anatômica e/ou fisiológica que consiste no fluxo retrógrado de urina da bexiga para o ureter, é uma das mais importantes anomalias que podem originar dano renal progressivo na infância.

O RVU é a anomalia mais frequente do trato urinário da criança com uma incidência geral estimada em cerca de 1 a 2% na população pediátrica geral e em 30-40% das crianças com infecção do trato urinário (Smellie et al, 2001), sendo no entanto pouco frequente na população adulta.

Este fenómeno já tinha sido observado por Galeno e posteriormente por Leonardo da Vinci. Em 1955, Hutch descreveu-o pela primeira vez em adultos paraplégicos e indagou acerca das suas possíveis implicações patológicas. A importância e a frequência de refluxo vesico ureterico em crianças foram estabelecidas na década de 60, devido à aquisição de um melhor conhecimento da anatomia uretero trigonal e dos mecanismos de anti refluxo e da sua relação com o surgimento de pielonefrites (Garat e Gosálbez, 1987). É também na referida década que surgem as primeiras técnicas cirúrgicas para correção desta condição, tais como a técnica de Hutch, de Politano-Leadbetter e de Lich-Gregoir.

Na década de 70, após constatação da possibilidade de desaparecimento espontâneo do refluxo vesico ureterico, o tratamento médico sofreu grande desenvolvimento e as indicações cirúrgicas foram diminuindo (Garat e Gosálbez, 1987).

O tratamento cirúrgico sofreu no entanto algumas modificações, que tiveram origem na técnica de Cohen (1975), sendo atualmente a técnica cirúrgica mais utilizada (Capozza e Caione, 2007), com algumas variações de procedimento consoante os autores.

Atualmente novas modalidades terapêuticas encontram-se em estudo, nomeadamente o tratamento endoscópico (TE) assim como a cirurgia laparoscópica.

Do mesmo modo, os exames complementares de diagnóstico têm sido uma ferramenta preciosa no diagnóstico do RVU, e têm evoluído a larga escala, havendo um leque variado de opções, em torno das quais surgem algumas dúvidas a nível das indicações para o seu uso.

E assim, esta condição está inevitavelmente associada a questões como: “como diagnosticar?”, “quais os exames complementares mais adequados?”, “quem tratar?”, “quando tratar?”, “como tratar?” e é neste contexto que surge o presente artigo de revisão, como uma tentativa de clarificar o universo de questões que paira em volta desta condição.

II. OBJETIVOS

Este artigo de revisão tem como finalidade a revisão e análise sistemática da informação existente na literatura científica atualmente disponível acerca da fisiopatologia do refluxo vesico ureterico, das possíveis alterações patológicas secundárias ao mesmo, dos exames complementares de diagnóstico e das opções terapêuticas atualmente disponíveis para correção desta anomalia.

III. MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo de revisão foi baseado numa pesquisa bibliográfica utilizando a base de dados *PubMed*.

A referida pesquisa foi realizada com base na pesquisa dos termos: *Vesico-Ureteral Reflux*; *Vesico-Ureteral Reflux Therapy*, *Vesico-Ureteral Reflux in Children*; *Vesicoureteral Reflux in adults* e os limites aplicados foram: Humans, English, Portuguese, Spanish, publicados entre 2002 – 2012. Na escolha dos artigos a serem analisados, foi também tido em linha de conta o fator de impacto das respetivas revistas num intervalo de 5 anos, assim como o conteúdo do título e dos respetivos resumos.

Para além da referida base de dados, foram ainda consultadas revistas de renome da especialidade de urologia, algumas das quais com fatores de impacto significativos na área da Urologia, nomeadamente a *Acta Urológica*, a *European Association of urology*, *European Urology Supplements* e de livros relacionados com a especialidade de urologia.

IV. REFLUXO VESICOURÉTÉRICO

A. Definição e Incidência

O trato urinário é um sistema composto, na ausência de anomalias ou de variações anatómicas, por dois rins, dois ureteres, bexiga e uretra. Este sistema tem como funções a formação, depósito e eliminação da urina. E assim, os ureteres são, em circunstâncias normais, estruturas cilíndricas envolvidas no transporte unidirecional de urina assética desde a sua origem renal até à bexiga, onde posteriormente é eliminada através da uretra.

O refluxo vesicoureterico, ou seja, fluxo retrógrado da urina da bexiga para o sistema coletor do rim, é uma anomalia anatómica e/ou funcional com consequências potencialmente sérias para a função renal que se podem traduzir em cicatrizes do tecido renal, hipertensão, proteinúria e em insuficiência renal terminal.

Esta é a anomalia do foro urológico mais comum em crianças, com uma incidência geral estimada em cerca de 1 a 2% na população pediátrica e em 30-40% das crianças com infeção do trato urinário (Smellie et al, 2001). Há também um risco acrescido de RVU em irmãos e filhos de indivíduos afetados (Mak e Kuo, 2003).

A incidência geral do RVU diminui com a idade (Venhola et al, 2010), sendo que 49% dos afetados são crianças com menos de 1 ano de idade, 26% são crianças com idade compreendida entre 1 e 12 anos e apenas 4,4% dos afetados corresponde à população adulta. No entanto, o prognóstico do RVU no adulto não é tão favorável como na população infantil, estando presente em pelo menos 10% dos casos de insuficiência renal crónica (IRC) em pacientes adultos (Buckley et al, 2007).

Parece haver uma evidente co-prevalência de RVU e de disfunção do trato urinário inferior (DTUI), dado que cerca 50% de crianças com esse tipo de patologia apresentavam RVU (Ural et al, 2008).

B. Fisiopatologia

Para um melhor entendimento dos mecanismos fisiopatológicos associados ao RVU, é necessário conhecer determinados aspetos do desenvolvimento embrionário (cujos defeitos originam malformações que predispõem ao RVU) assim como compreender o funcionamento dos mecanismos de anti refluxo.

Relativamente ao desenvolvimento embrionário, os ureteres e os rins iniciam a sua formação no 35º dia de gestação, com a emergência do botão ureterico através da base do canal de *Wolff* superiormente ao seio urogenital (bexiga primitiva). O botão ureterico vai crescendo em direção à mesoderme metanéfica (rim primitivo), sofrendo diferenciação através de sinais recíprocos entre as estruturas dando origem aos ureteres, pélvis renal e canais coletores (Williams et al, 2008). A ligação dos ureteres à bexiga, dá-se através da fusão destes com o epitélio do seio urogenital ao nível do trígono vesical (Viana et al, 2007). Segundo perspetivas atuais, fusão é devida à apoptose de determinadas células através de sinalização celular induzida por vitamina A (Batourina et al, 2005).

A junção vesico ureterica (JVU) competente, que separa uma zona de baixa pressão (trato urinário superior) de uma zona de pressões variáveis (trato urinário inferior), assume um papel fulcral na prevenção do RVU, dado que esta estrutura funciona como uma válvula unidirecional, que permite a entrada de urina na bexiga e impede o retrocesso da mesma em direção ao rim.

Este mecanismo anti refluxo da JVU é condicionado por fatores passivos nomeadamente: o trajeto oblíquo do ureter intra vesical, o ratio comprimento/diâmetro dessa porção do ureter e por um fator ativo: o esfíncter vesico ureterico.

O trajeto oblíquo do ureter distal pela bexiga, que culmina no orifício ureteral deste órgão faz com que, aquando do enchimento da bexiga com urina, esta porção do ureter seja também distendida e comprimida contra a porção posterior do detrusor, impedindo desta forma o fluxo retrógrado de urina (Figura 1).

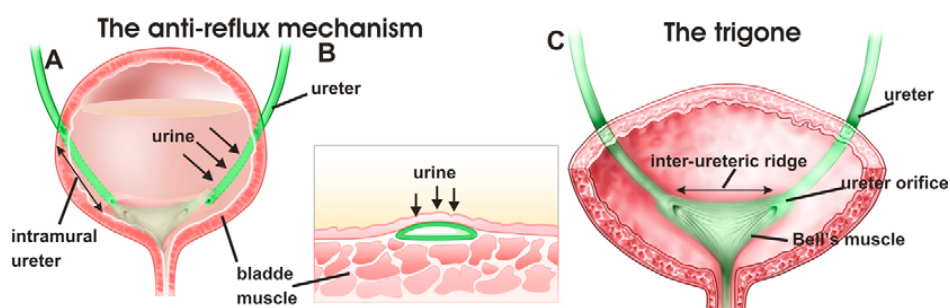


Figura 1 _ Mecanismos de anti refluxo vesico ureterico. A: Representação esquemática da bexiga e ureteres e uretra, mostrando o ureter intra mural que é normalmente comprimido de modo a evitar RVU. B: Representação da compressão do ureter pela urina contra o músculo detrusor. C: Representação do trígono. Figura retirada de *Viana et al* (2007).

O ratio entre o comprimento e o diâmetro do ureter intra-mural e submucoso é um fator importante para a eficácia desta barreira anti refluxo. Assim, um uréter distal submucoso e/ou intra mural curto, apresenta maior risco de desenvolvimento de RVU. O comprimento normal deste segmento do ureter varia com a idade nas crianças entre 7-12mm (Cussen et al, 1967). A relação comprimento/ diâmetro do ureter intra vesical, varia com a idade, tendo tendência a aumentar com a mesma (Figura 2), o que poderá explicar a maior prevalência de RVU em recém-nascidos e fetos. Foi estabelecido por Paquin et al (1959), um ratio comprimento/ diâmetro médio da JVU de 5:1 em crianças saudáveis e segundo Tanagho et al

(1969) de 1,4:1 em crianças com RVU. No entanto, mais recentemente, Oswald et al (2003), demonstraram que um ratio normal, isto é, não associado a RVU, mais baixo do que o anteriormente estabelecido, rondando em média 2,3:1.

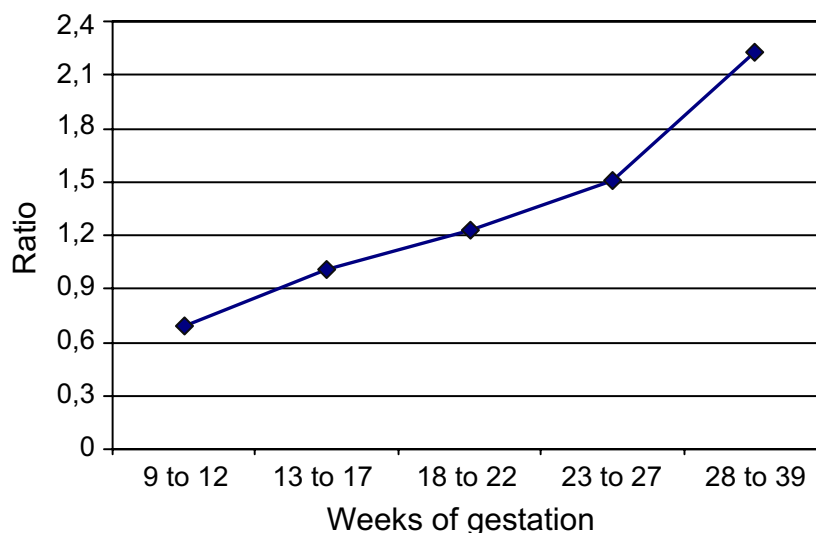


Figura 2 _ Ratio comprimento/ diâmetro do ureter intra vesical com a idade gestacional.

Figura retirada de *Radmayr et al* (2005).

Pensa-se que função de válvula ativa do ureter consiste num “esfíncter vesico uretérico”, que se contrai em resposta à contração vesical e relaxa após a contração do esfíncter externo da uretra (Radmayr et al, 2005).

No que respeita à etiologia do RVU, este pode ser primário ou secundário.

a. RVU primário

O RVU primário, que ocorre na ausência de patologia de base, é causado por anomalias congénitas da JVU, consistindo assim uma falência dos mecanismos anti refluxo já mencionados. Pensa-se que o mecanismo do RVU primário será secundário a fraqueza do músculo do trígono vesical, o que conduz a uma localização ectópica do orifício vesico uretérico, que por sua vez leva a um reduzido comprimento do ureter intra mural.

Segundo vários estudos, este tipo de RVU é hereditário, autossômico dominante, poligénico, com penetrância e expressividade variáveis (Chertin et al, 2003).

Pouco se sabe acerca da gênese das causas primárias, no entanto, achados de Radmayr et al em 2005, demonstraram que a parede muscular da porção intra vesical dos ureteres de crianças com RVU encontra-se diminuída e desorganizada, levando a disfunção do mecanismo de anti refluxo ativo nomeadamente o estreitamento do orifício vesico-uretérico (Figura 3).

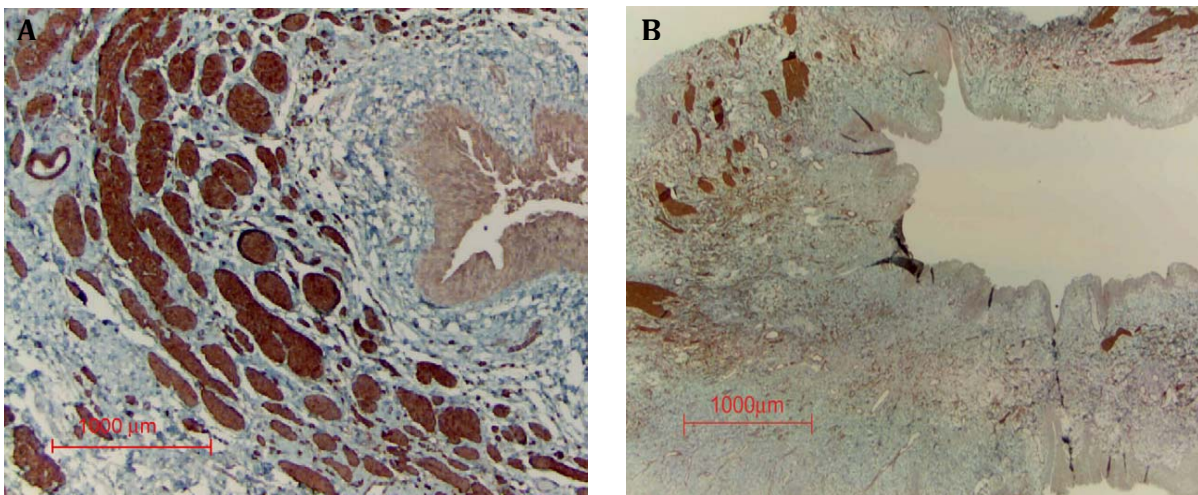


Figura 3 _ A: Orifício vesico uretérico normal com camadas de músculo liso longitudinais (internas) e circulares (externas) realçadas com marcador de alfa-actina; B: Desarranjo muscular de um ureter intra vesical com RVU, em que se verifica a ausência de músculo liso com a utilização marcador de alfa-actina. Figura retirada de *Radmayr et al* (2005).

Este tipo de refluxo apresenta elevadas taxas de resolução espontânea com o tempo, devido a um processo de maturação dos ureteres com refluxo. Este processo de maturação não se encontra ainda bem caracterizado, no entanto as células do músculo liso parecem ter um papel relevante, uma vez que estas células participam na produção de várias proteinases e dos seus inibidores e possivelmente estão envolvidas na reparação e síntese de proteínas

estruturais da matriz extracelular (MEC), influenciando a atividade proteolítica de outros tipos de células, fazendo com que haja proliferação mesenquimatosa (Radmayr et al, 2005).

b. RVU secundário

O RVU secundário é mais prevalente no adulto e resulta de oposição ao normal funcionamento do sistema valvular da JVU, devido a situações como gravidez, obstrução do trato urinário, cirurgias prévias (tais como transplante renal ou cistectomia com conduto ileal) ou de alterações neurológicas (por exemplo: bexiga neurogénica devido a espinha bífida) (Figura 4), que conduzem a aumento das pressões intra vesicais.

Para além das situações anteriormente mencionadas (que são mais frequentes na população adulta), existe um grupo de distúrbios de eliminação vesical que constituem a causa mais frequente de RVU secundário em crianças (Alova e Lottmann, 2008), tendo sido observado em 20 % de raparigas com distúrbios desta natureza (Mathews et al, 2009).

A megabexiga com RVU sem megaureter, é um exemplo deste tipo de patologia, e ocorre por défice de suporte muscular no trajeto do uréter intra mural, sendo frequente neste caso haver urina residual abundante (Figura 5). Outra anomalia de eliminação vesical associada a RVU corresponde às obstruções estruturais cervico ureterais, das quais a mais frequente corresponde às valvas da uretra posterior (Figura 5) (Alova e Lottman, 2008).

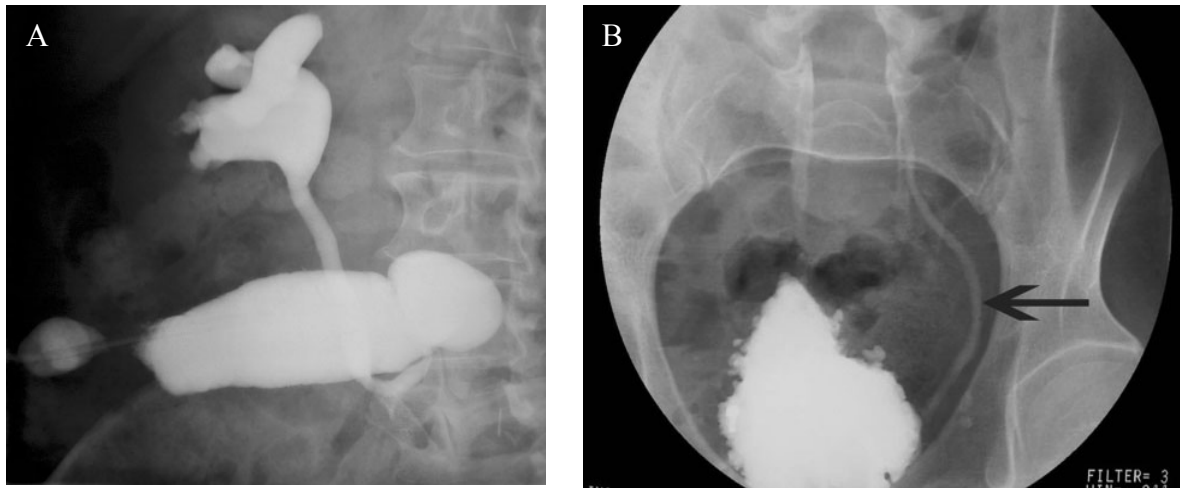


Figura 4 _ A: Radiografia de contraste, em paciente submetido a prévia cistectomia com conduto ileal, mostrando refluxo em direção ao rim. B: Cistouretrografia miccional seriada em paciente adulto com espinha bífida e função renal comprometida. A bexiga é irregular, compatível com bexiga neurogénica. Refluxo visível no ureter esquerdo (seta). Figura retirada de *Buckley et al* (2007).

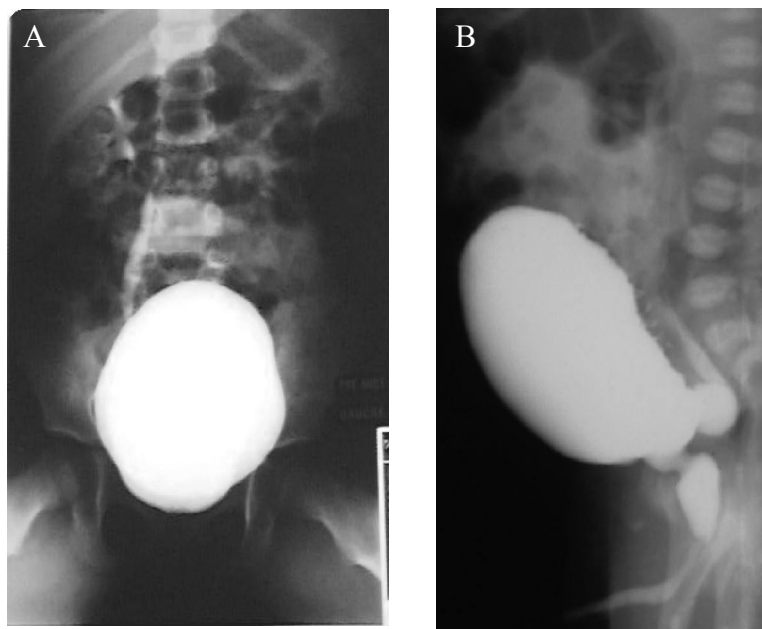


Figura 5 _ Anomalias de eliminação vesical associadas ao RVU visualizadas por radiografia com contraste. A: Megabexiga com RVU sem megaureter; B: distensão vesical e RVU causados por valvas da uretra posterior. Figura retirada de *Alova e Lottmann* (2008).

Para além das anomalias de eliminação vesical já mencionadas, existem as anomalias de eliminação urinárias e fecais. Estas anomalias dividem-se em: descoordenações pelvi-perineais, dessinergia do esfíncter da bexiga e perturbações da motricidade visceral e da função esfíncteriana (Figura 6).



Figura 6 _ Bexiga neurogénica com RVU de alto grau, secundária a agenesia do sacro. Figura retirada de *Alova e Lottmann* (2008).

C. História Natural do RVU Primário

A resolução espontânea do RVU primário é um acontecimento frequente, principalmente em graus mais leves, como demonstra a diminuição da incidência do RVU com a idade.

Um estudo prospetivo de 5 anos, levado a cabo por Arant (1992), que consistiu no seguimento pacientes com idades inferiores a 5 anos com RVU primário e rins sem alterações

morfológicas, demonstrou uma resolução espontânea significativa em graus leves do RVU primário. Outro estudo levado a cabo por McLorie et al (1990) avaliou a evolução de pacientes com RVU primário de grau elevado (IV e V) submetidos a antibioterapia profilática durante 6 anos (tabela 1).

Grau do RVU	Resolução espontânea de RVU(%)
I	82
II	80
III	46
IV	30
V	13

Tabela 1 _ Incidência de resolução espontânea do RVU primário ao fim de 5 anos nos graus I-III e ao fim de 6 anos nos graus IV e V do RVU de acordo com o grau. Tabela realizada com base na informação retirada de *Arant* (1992) relativamente aos graus I a III e de *McLorie et al* (1990) relativamente aos graus IV e V.

Por outro lado, a resolução espontânea do RVU parece estar relacionada com a presença ou ausência de anomalias do foro renal ou vesical. Em 2006 Yeung et al realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a relação entre o estado geral dos rins e da bexiga no momento do diagnóstico do RVU primário e a resolução espontânea desta condição em crianças, recorrendo a cisturografia miccional, ecografia renal, renograma isotópico e estudos urodinâmicos e concluíram que estas anomalias influenciam o prognóstico do RVU. Concluiu-se portanto neste estudo que uma função renal e estudos urodinâmicos normais na altura do diagnóstico de RVU são fatores altamente preditivos de resolução espontânea desta condição (94% dos pacientes obteve resolução espontânea num período de 2 anos) e pelo

contrário, anomalias nestes órgãos são muito sugestivas de persistência de RVU no futuro (apenas 37% dos pacientes com estudos urodinâmicos normais e função renal comprometida apresentaram resolução espontânea e nenhum paciente com alterações urodinâmicas demonstrou resolução do RVU espontaneamente).

D. Apresentação clínica

Os sintomas do RVU variam consoante a sua etiologia (que por sua vez está intrinsecamente relacionada com a idade, sexo e etiologia do refluxo) isto é consoante se trata de RVU primário ou secundário.

No que se refere ao RVU de etiologia secundária, o achado mais prevalentes nas mulheres corresponde a sintomas de ITU, que se devem a esvaziamento incompleto da bexiga com estase urinária (dado que a urina é direcionada em direção ao rim através do ureter, voltando a descer para a bexiga após a micção) e conseqüente há risco de colonização bacteriana. A grande incidência de ITU nesta população deve-se à associação com a gravidez e às características da uretra feminina que predispõem a ITU. Nos homens são mais frequentemente encontrados sinais de disfunção renal, tais como HTA e proteinúria (Buckley et al, 2007). Para além destes achados, no caso do RVU estar associado a distúrbios de eliminação, como a incontinência, este pode muitas vezes ser o primeiro sintoma (Bogaert e Slabbaert, 2012).

No caso de RVU primário, este é frequentemente diagnosticado por ecografia de rotina pré-natal, correspondendo a cerca de 16% (Skoog SJ et al, 2010) dos casos de hidronefrose pré-natal. No caso de pacientes com RVU primário não diagnosticado por ecografia pré-natal, estes são frequentemente diagnosticados através da investigação de ITU.

Um estudo levado a cabo por Hannula et al (2010), em que foram avaliadas crianças com idade inferior a 15 anos, submetidas a exames imagiológicos por suspeita de ITU, demonstrou uma incidência de 37,4% de RVU em pacientes com ITU comprovada.

E. Implicações Patológicas do RVU para a Função Renal

Admite-se atualmente que o dano renal associado ao RVU pode ser congénito ou adquirido e os respetivos mecanismos fisiopatológicos são obviamente diferentes.

Ao abordar este tema, há que ter em conta certos aspetos morfológicos que influenciam a magnitude das consequências do RVU para o rim. Assim sendo, foi demonstrado na década de 70 que a morfologia das papilas renais e a forma da abertura dos seus ductos têm um papel determinante na suscetibilidade renal ao refluxo intra renal (Ransley e Risdon, 1978). Segundo os estudos pioneiros de Ransley e Risdon, os orifícios em forma de fenda das papilas cónicas (não suscetíveis ao refluxo), atuam como válvulas, fechando-se aquando do aumento da pressão pélvica renal. Por outro lado, as papilas renais “compostas” (mais suscetíveis ao refluxo) apresentam orifícios mais amplos (Figura 7) e são frequentemente encontradas nos polos renais, sendo que apenas cerca de 30% da população humana apresenta exclusivamente este tipo de morfologia das papilas renais (Ransley e Risdon, 1975).

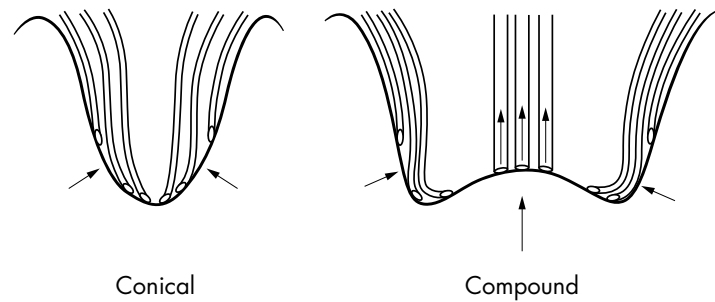


Figura 7 _ Morfologia das papilas renais. Os ductos com orifícios amplos presentes nas papilas “compostas” (*compound*) facilitam o refluxo intra-renal quando a pressão de refluxo atinge um valor mínimo para esse efeito. Os ductos das papilas cónicas (*conical*), com abertura lateral são fechados pela onda de pressão do refluxo. Figura retirada de *Blumenthal* (2006).

No que se refere ao dano renal adquirido pós-pielonefrite (associada ao RVU), este resulta de uma interação complexa entre hospedeiro e fatores bacterianos, que levam a alterações agudas da função renal, podendo resultar em cicatriz renal permanente (Figura 8) (Peters e Rushton, 2010).

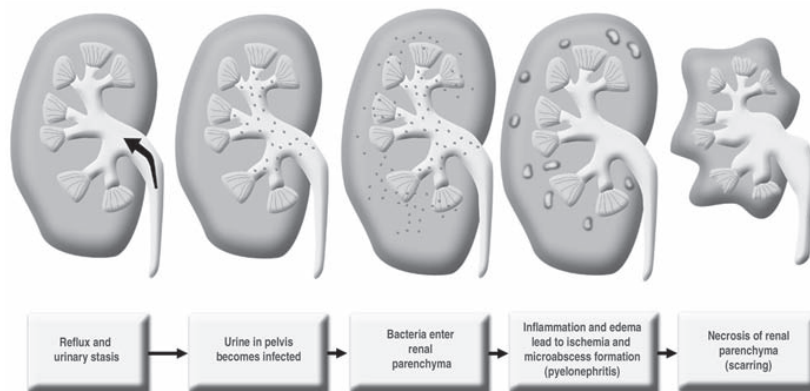


Figura 8 _ Fisiopatologia da pielonefrite e das cicatrizes renais. Figura retirada de *Lim* (2009).

Existem fatores de risco específicos associados a esta situação, nomeadamente: graus elevados de RVU, perturbações de eliminação urinária, episódios recorrentes de pielonefrite e antibioterapia profilática (PA) de início tardio (Peters e Rushton, 2010).

A presença de RVU em pacientes com ITU está associada a maior taxa de anomalias do córtex renal (45% vs 17% de pacientes sem RVU) e pacientes com RVU sem ITU não apresentaram aparentemente alterações do córtex renal (25% vs 24%) (Ural et al, 2008). Assim, a presença de RVU (sem associação com bacteriúria) parece, segundo alguns autores, não ter a capacidade de causar anomalias ao nível do córtex renal.

No entanto, alguns estudos apontam que apesar de ser improvável que o RVU possa causar dano renal diretamente na ausência de infeção, foi demonstrado que este é um dos muitos fatores envolvidos na formação de cicatrizes renais (Molitierno et al, 2008). Assim, segundo Peters e Rushton (2010), a nefropatia de refluxo pode também ser congénita, reforçando a ideia de que não é necessário a associação com ITU para que esta ocorra. Esta patologia está, segundo os referidos autores, relacionada com mecanismos de perturbação do desenvolvimento potencialmente relacionados com a dinâmica do RVU durante a gestação e associados à dinâmica vesical, que pode continuar na vida pós-natal.

F. Exames complementares de Diagnóstico

Para além de uma história clínica detalhada, incluindo antecedentes familiares, pesquisa de disfunção do trato urinário inferior, exame objetivo (com medição da tensão arterial), análises urinárias (incluindo a pesquisa de proteinúria) e cultura de urina (Tekgul et al, 2011) a imagiologia tem desempenhado um papel fulcral no diagnóstico desta entidade e no seguimento da mesma.

Os principais objetivos das técnicas imagiológicas são: confirmar a suspeita clínica e quando possível identificar a causa primária ou secundária, classificar o refluxo quanto ao grau e determinar o sucesso de terapêutica cirúrgica ou profilática (Zimbaro et al, 2007).

Os exames imagiológicos mais utilizados atualmente são a ecografia renal e vesical, a cistouretrografia miccional seriada (CUMS) e exames de medicina nuclear.

No caso da população pediátrica, devido a todas as características deste grupo em particular, há a preocupação de usar exames que sejam o menos invasivos possível e com menor radiação associada.

a. Cistouretrografia Miccional Seriada

A Cistouretrografia miccional seriada (CUMS) é o exame de referência no diagnóstico de RVU e corresponde a uma radiografia da bexiga e uretra durante a micção, com a utilização de um contraste rádio opaco que é diluído na urina, injetado por um cateter que é introduzido na bexiga através da uretra e que é retirado antes da micção. Deste modo são captadas várias imagens durante a micção, que indicam ou não a presença de RVU, em que altura da micção este se dá, a existência ou não de lateralidade do refluxo, o seu grau, visualizações precisas da anatomia do trato urinário superior (quando há refluxo) e inferior (contornos da bexiga e uretra, duplicação, divertículos ureterais). Assim, foi através deste exame que se estabeleceu o *Sistema de Classificação Internacional do Grau de Refluxo* (segundo o *International Reflux Comitee*), que classifica esta entidade em cinco graus (Tabela 2), baseando-se no grau de fluxo retrógrado e na dilatação do sistema coletor do rim.

Grau I	Refluxo ureteral; sem atingimento pielocalicial
Grau II	Refluxo uretero-pielo-calicial; sem dilatação do sistema excretor
Grau III	Dilatação uretero-pielo-calicial; infundíbulos normais
Grau IV	Dilatação uretero-pielo-calicial; infundíbulos dilatados e papilas côncavas
Grau V	Dilatação e tortuosidade do uréter; dilatação marcada do sistema excretor; papilas convexas; refluxo intra-renal

Tabela 2 _ Classificação do RVU segundo o *International Reflux Comitee*. Informação retirada de *Cardoso et al* (2007).

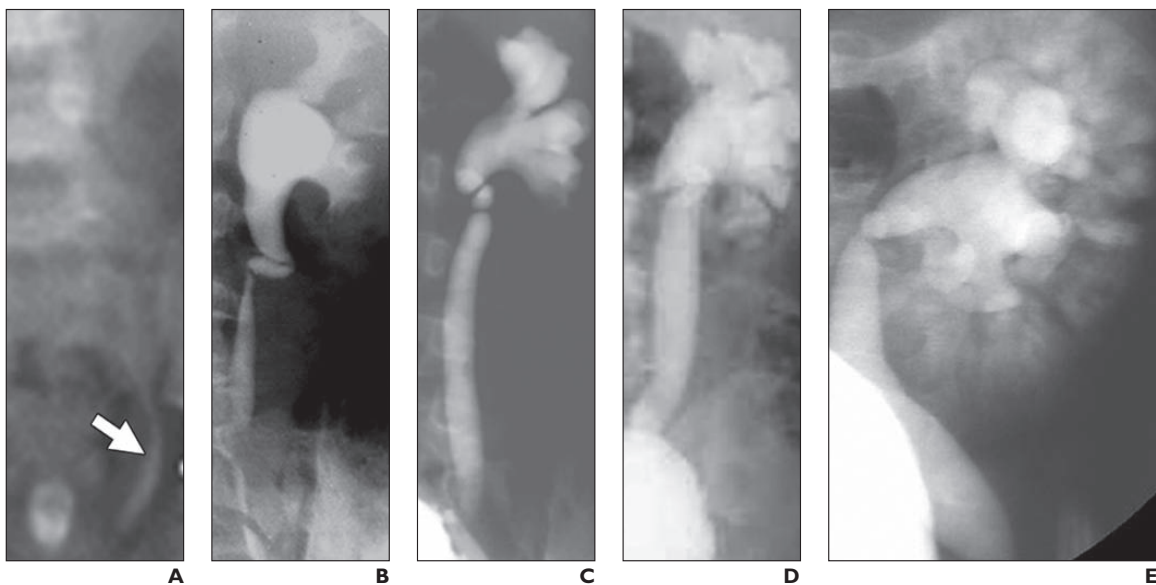


Figura 9 _ Imagens de CUMS dos 5 graus de RVU segundo o *International Reflux Comitee*. Graus I-V correspondem a A-E respetivamente; em A a seta sinaliza o contraste que atinge o ureter distal; em B-E o contraste atinge a pélvis renal, com aumento progressivo de dilatação ureteral e pielocalicial; em E é observado contraste no parênquima renal. Figura retirada de *Lim* (2009).

b. Ecografia

O exame ecográfico comum da bexiga e dos rins, baseia-se na observação de sinais indiretos de refluxo, tais como dilatações do trato urinário, apresentando por isso um valor preditivo relativamente pobre para o diagnóstico do RVU.

A ecografia tem ganho popularidade nos últimos tempos, essencialmente devido ao desenvolvimento de produtos de contraste desenvolvidos nos últimos anos. Este é um exame que se tem tornado cada vez mais eficaz na caracterização do RVU quanto ao grau e quanto à caracterização da uretra, que eram limitações antigamente apontadas a esta técnica.

O exame ecográfico destinado a diagnóstico ou a controlo do RVU consiste em 3 fases: ecografia normal dos rins e da bexiga, cateterização da bexiga com administração de uma solução salina e de um produto de contraste e repetição da ecografia da bexiga e dos rins durante e após o enchimento da bexiga e durante a micção (Darge, 2008).

Um dos agentes de contraste mais utilizados é o Levovist® e é composto essencialmente por micropartículas de galactose microcristalinas (99,9%) e por ácido palmítico. Em 2001 um novo agente de contraste de segunda geração, o SonoVue®, foi aprovado, para uso em adultos e consiste em microbolhas fosfolipídicas estáveis de hexafluoreto sulfúrico (Novljan et al, 2010). Comparativamente aos contrastes de primeira geração, este é menos frágil e apresenta maior tempo viabilidade (Spinazzi, 2001).

Apesar de uma das principais objeções à ecografia ser a impossibilidade de classificação eficaz do RVU segundo o *International Reflux Comitee*, Darge e Troeger (2002), propuseram um modelo de classificação do RVU com base nos achados de evidenciados pelas microbolhas do produto de contraste (tabela 3).

Grau	Deteção de microbolhas
1	Microbolhas detetadas apenas no uréter
2	Microbolhas detetadas na pélvis renal; sem dilatação significativa da pélvis renal
3	Microbolhas detetadas na pélvis renal + dilatação significativa da pélvis renal + dilatação calicial moderada
4	Microbolhas detetadas na pélvis renal e cálices + dilatação calicial significativa
5	Grau 4 + perda de contorno da pélvis renal + uréter dilatado e tortuoso

Tabela 3 _ Classificação do grau de RVU com ecografia de contraste segundo Darge e Troeger (2002). Em cada grau são tidas em conta 2 situações da unidade reno-ureteral: a - dilatada e b - não dilatada. Tabela retirada de *Zimbaro et al* (2007).

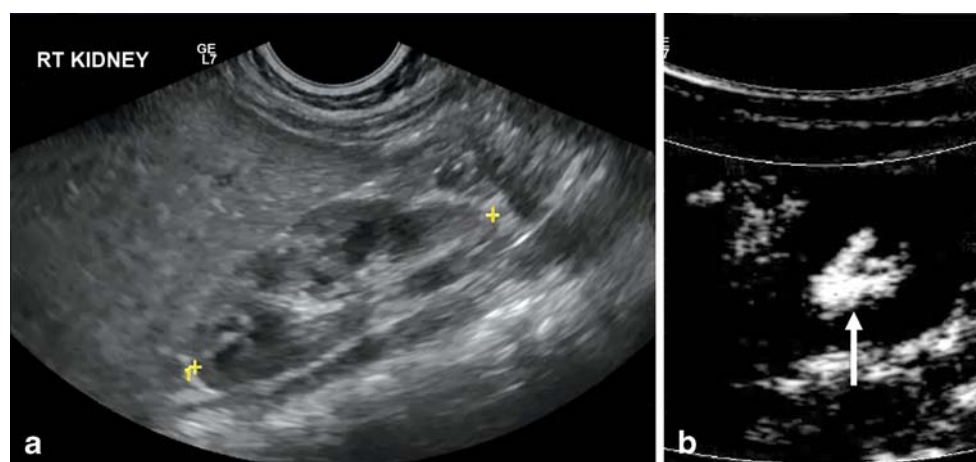


Figura 10 _ Exame ecográfico com e sem administração intra vesical de SonoVue. a: ecografia de pré contraste, b: imagem ecográfica com contraste, realçada pelas microbolhas na pélvis renal, com subtração do *background* com clara demonstração de RVU (seta). Figura retirada de *Darge* (2010).

c. Técnicas de Medicina Nuclear

As técnicas de medicina nuclear permitem uma avaliação direta e indireta do RVU mas também a caracterização de cicatrizes renais secundárias ao mesmo, sendo um exame muito sensível para esse fim.

Para a realização de cistografia rádio-nucleotídica, a bexiga é injetada com composto rádio-nucleotídico (^{99m}Tc) e misturado com solução salina. Após o enchimento da bexiga, o paciente realiza a micção perante a visualização da câmara gama (Buckley et al, 2007).

Na visualização deste exame, qualquer marcação dos uréteres e rins é considerada anormal e indicativa de RVU (Figura 11).

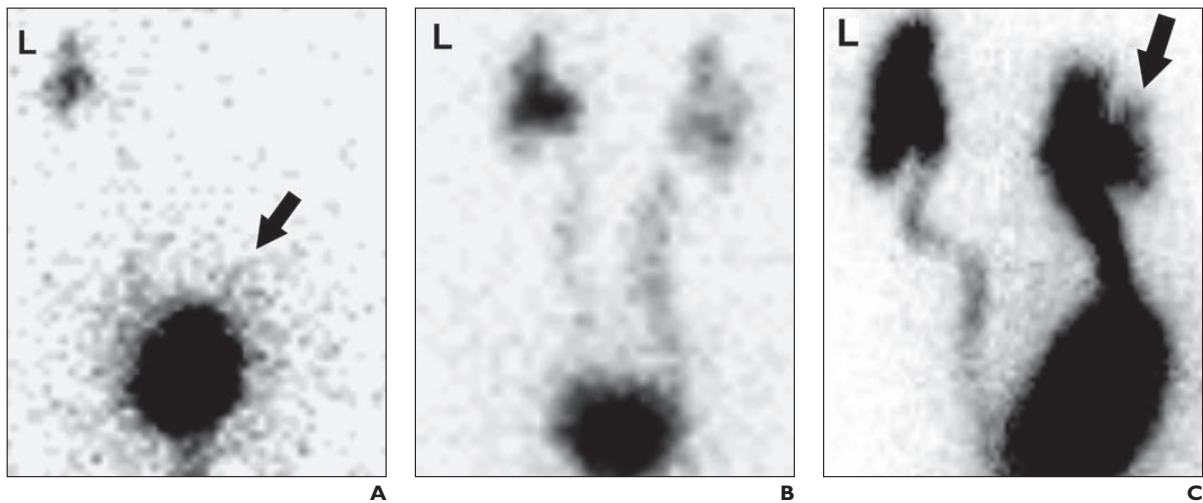


Figura 11 _ Cistografia radionucleotídica em 3 pacientes com RVU bilateral. A: refluxo esquerdo atinge a pélvis renal e RVU muito subtil em atingimento do uréter direito (seta); B: RVU com atingimento das pélvis renais; C: RVU bilateral com tortuosidade de ambos os uréteres e marcada dilatação da pélvis renal e uréter direito (seta). Figura retirada de *Lim* (2009).

No caso da cistografia radionucleotídica indireta, é inicialmente realizado um renograma e 20 minutos após o mesmo, quando o paciente sentir necessidade de urinar, este é orientado no sentido de o fazer em frente à câmara gama e assim a urina rádio-marcada na bexiga é monitorizada e qualquer vestígio de novo enchimento da bexiga no fim da micção é considerado sugestivo de RVU (Buckley et al, 2007).

A cintigrafia renal com ^{99m}Tc -DMSA (ácido dimercaptosuccínico marcado com tecnécio 99) é a técnica imagiológica de eleição na deteção de pielonefrite aguda (Figura 12) e de cicatrizes renais devido à sua elevada sensibilidade (Lim, 2009). Este exame tem uma sensibilidade de 79-86% na deteção de modificações do parênquima renal (Buckley et al, 2007).

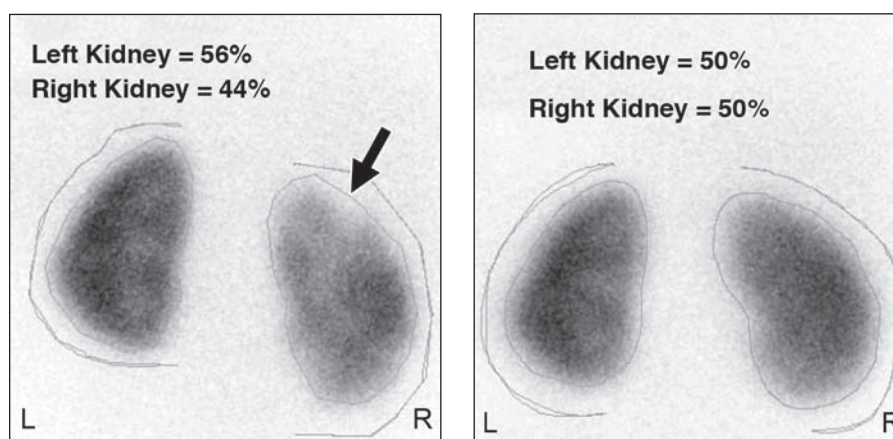


Figura 12 _ Cintigrafia renal de Ácido dimercaptosuccínico (DMSA) em paciente com pielonefrite. A: Cintigrafia de DMSA aquando do diagnóstico; B: Cintigrafia renal 8 meses após o diagnóstico, sem evidência de pielonefrite. Figura retirada de *Lim* (2009)

d. Discussão das Técnicas Imagiológicas

Devido aos efeitos adversos da exposição a radiação ionizante em crianças, a ecografia tem-se tornado mais apelativa do que o CUMS. A ecografia de contraste apresenta alta sensibilidade na deteção de RVU (Darge, 2008). Mas, vários estudos compararam a ecografia com a CUMS e/ou cintigrafia renal com DMSA, demonstrando que esta apresentava sensibilidade reduzida, essencialmente em RVU de baixo grau (Zimbaro et al, 2007).

Por outro lado, a CUMS apresenta uma sensibilidade reduzida em comparação às técnicas de medicina nuclear (45% vs 91% respetivamente) (McLaren e Simpson, 2001).

Ainda segundo os autores anteriormente referidos, em crianças pequenas, a CUMS falha na deteção de refluxo significativo e a cistografia radionucleotídica falha em detetar graus de refluxo menores, assim, a combinação dos dois métodos na investigação inicial de refluxo permite um maior grau de informação. Por outro lado, a CUMS é um exame associado a exposição pélvica a radiação de alta dose, mesmo quando utilizado com técnica digital e fluoroscopia intermitente. Outra desvantagem relativamente à CUMS, é o facto de ser incómoda e causadora de ansiedade nas crianças e nos pais (Herd, 2008).

Por outro lado, nas técnicas de medicina nuclear, a dose de radiação usada representa cerca de 1-2% da CUMS (McLaren e Simpson, 2001). Segundo muitos estudos atuais, as indicações deste exame recaem sobre o diagnóstico de RVU em pacientes do sexo feminino, no seguimento de pacientes com RVU e o diagnóstico diferencial inicial entre dilatação do trato urinário com e sem refluxo. Este método é também indicado no estudo de refluxo em casos de transplante renal (Piaggio et al, 2003).

Dado que a primeira manifestação clínica de RVU é frequentemente uma infeção urinária, é importante saber que técnicas imagiológicas utilizar. Assim, segundo um protocolo desenvolvido pelo estudo RIVUR (The Randomized Intervention for the management of Vesicoureteral Reflux), , a cintigrafia renal com DMSA deve ser realizada aos 12 e aos 24 meses após o diagnóstico de RVU e a ecografia e a CUMS deveriam ser realizadas após 24 meses (Mathews et al, 2009).

e. Doseamento da Procalcitonina Sérica no Diagnóstico de RVU

O doseamento de Procalcitonina (PCT) sérica, a pró-hormona da calcitonina, parece ser uma opção a ser explorada no diagnóstico do RVU. Já tinha sido demonstrado em 2004 por Simon et al que a PCT é um marcador sensível e específico de infeções bacterianas e

pensava-se que a sua relação estava relacionada com o envolvimento do parênquima renal. Contudo, o seu papel na resposta inflamatória e na cascata de citocinas é ainda desconhecido.

Segundo um estudo efetuado por Leroy et al (2011), a PCT é um fator preditivo sensível e válido intimamente associado ao RVU de grau superior a 3, independentemente do envolvimento do parênquima renal em crianças com uma primeira ITU.

Também segundo estes autores, o limite mínimo dos níveis de PCT sérica para diagnóstico de RVU de grau >3 foi de 0,5 ng/ml, com uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 43%.

G. Tratamento do Refluxo Vesicoureterico

Tendo em conta todas as consequências para a função renal que advêm do RVU, o tratamento desta entidade tem, como já foi referido, um papel profilático fundamental.

O tipo de tratamento a ser administrado a um paciente com RVU depende de alguns fatores como a idade, etiologia, sexo, grau de refluxo, lateralidade, sintomas, função renal, problemas vesicais associados, adesão à terapêutica e escolha dos pais de crianças com RVU (Bougaert et al, 2012).

Os tipos de tratamento de RVU dividem-se essencialmente em dois grupos: tratamento conservador e tratamento invasivo. O tratamento conservador consiste em aguardar a resolução espontânea desta situação e o invasivo, como o próprio nome indica é constituído por intervenção cirúrgica. A opção entre estes dois tipos de tratamento é influenciada, para além de outros motivos, pelo facto de a resolução espontânea do RVU diminuir com graus mais elevados (Oberson et al, 2007).

a. Tratamento conservador

O tratamento conservador tem como principal objetivo a prevenção de ITU febril, e consiste em “watchful waiting”, profilaxia antibiótica contínua e correção de patologia de base em casos de distúrbios do trato urinário inferior (DTUI) e em alguns casos, a circuncisão também pode ser considerada, dado que reduz significativamente o risco de infeção (Sigh-Grewal et al, 2005).

Este tratamento baseia-se no pressuposto da resolução espontânea do RVU com maturação da JVU e alteração da dinâmica vesical com a idade, tendo como objetivo a evicção de infeções recorrentes durante esse período de tempo. Assim, o tratamento conservador consiste em:

1. Seguimento

O seguimento é feito com através de exames imagiológicos (tais como CUMS, cistografia nuclear e cintigrafia com DMSA) discutidos anteriormente.

2. Profilaxia antibiótica contínua

O fluxo retrógrado de urina da bexiga para os rins tem, como já foi referido, o potencial de causar pielonefrite, cujo risco de se desenvolver em crianças com RVU é cerca de 30% (Williams et al, 2008), e conseqüentemente lesões renais secundárias.

A profilaxia antibiótica foi, durante muitos anos, uma terapêutica de primeira linha, de modo a prevenir cicatrizes renais e nefropatia de refluxo, principalmente em casos de baixo grau de RVU, devido à possibilidade de resolução espontânea de muitos dos casos de RVU primário sem dilatação do uréter associada (Mathews et al, 2009).

Este tipo de abordagem não é consensual. No entanto, fatores de risco para o desenvolvimento de ITU, tais como idades mais jovens, RVU de alto grau, DTUI, o controlo

da micção, sexo feminino e circuncisão devem ser tidas em linha de conta na adoção desta terapêutica. A duração deste tipo de abordagem não é muito consensual na literatura mais recente.

A profilaxia antibiótica consiste então num tratamento contínuo e prolongado no tempo, com a administração de doses baixas de trimetoprim, cotrimoxazol, nitrofurantoína, amoxicilina +/- ácido clavulânico, ou uma cefalosporina de 2ª ou 3ª geração (Cardoso et al, 2007).

O tratamento profilático tem como principal desvantagem as consequentes novas infeções, resistências bacterianas aos antibióticos e progressão da doença, que resultariam da falta de adesão a esta terapêutica de longa duração.

Segundo um estudo de Hensle et al (2007), a adesão à terapêutica antibiótica foi muito pobre no grupo estudado de 11000 crianças, a adesão geral à terapêutica foi de 41,4%, com apenas 17% dos pacientes a fazer antibioterapia durante pelo menos 80% do ano e menos de 10% dos pacientes realizou o tratamento durante todo o ano.

A eficácia da profilaxia antibiótica é por vezes duvidosa. A ocorrência de pelo menos uma ITU durante 1 ano após o diagnóstico de RVU em pacientes que receberam antibioterapia foi de 60% segundo Hensle et al (2007).

Um estudo conduzido por Garin et al (2006), que avaliou a eficácia da profilaxia antibiótica em crianças após a primeira pielonefrite aguda, algumas das quais com RVU, demonstrou não haver diferença na incidência de ITU em pacientes submetidos a profilaxia antibiótica e em pacientes não submetidos a qualquer tratamento. No entanto, o grupo de crianças submetido a profilaxia antibiótica tornou-se reduzido devido à exclusão de pacientes com reduzida adesão à terapêutica, facto este que poderá ter influenciado de maneira falaciosa as conclusões deste estudo.

Outro estudo levado a cabo por Roussey-Kessler et al em 2008, que comparou a incidência de ITU (de grau I a III) durante 18 meses, num grupo de 225 crianças (com idades entre 1 mês e 3 anos) graus leves de RVU, não demonstrou diferença significativa, numa perspectiva geral, da incidência de ITU em crianças submetidas a antibioterapia (com cotrimoxazol) comparativamente a crianças não tratadas (Figura 13). Apesar disso, os resultados mostraram que em rapazes com RVU de grau III, posteriores ITU podem eventualmente ser prevenidas (Figura 14).

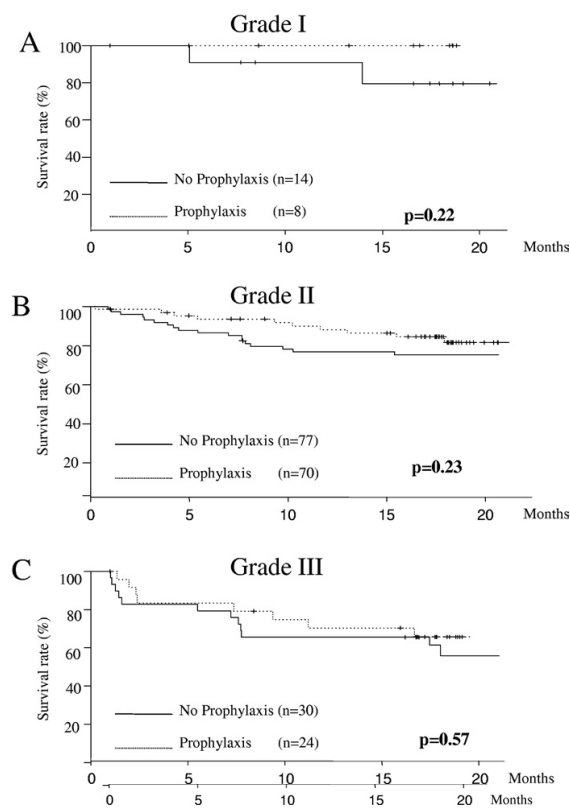


Figura 13 _ Curvas de sobrevivência sem ITU de acordo com o grau de RVU, utilizando o método de *Kaplan-Meier*. Os gráficos demonstram não diferenças significativas entre o grupo sujeito a PA e o grupo de controlo para o grau I (A), grau II (B) ou grau III (C) de RVU. Figura retirada de *Roussey-Kessler et al*, 2008.

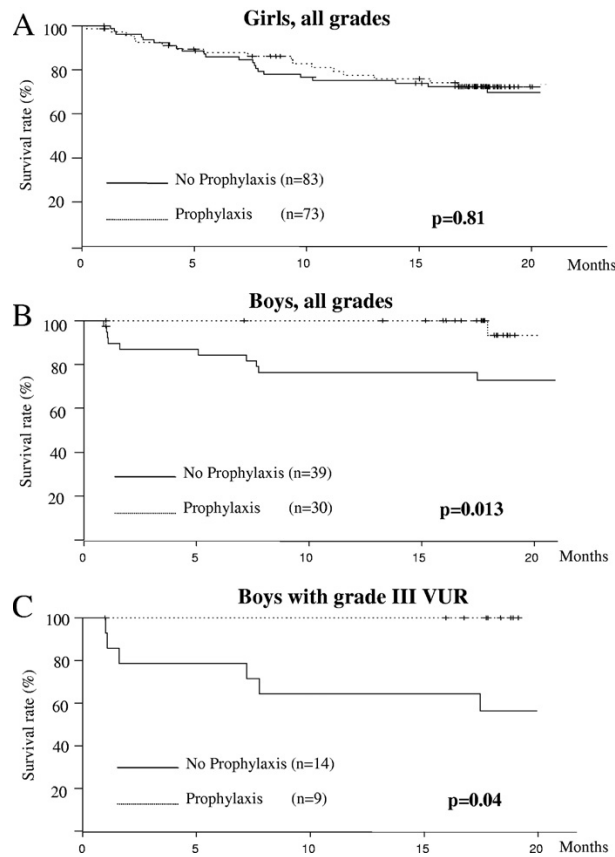


Figura 14 _ Curvas de sobrevivência sem ITU de acordo com o género, utilizando o método de *Kaplan-Meier*. Os gráficos demonstram não diferenças significativas entre o grupo de raparigas sujeito a PA e o grupo de controlo de raparigas (A) Contudo, este estudo demonstrou um risco significativamente reduzido de ITU entre o grupo de rapazes sujeito a PA e o grupo de controlo de rapazes (B) Esta diferença, foi no entanto unicamente encontrada em rapazes com RVU de grau III. Figura retirada de *Roussey-Kessler et al*, 2008.

Um estudo de Pennesi et al (2008) analisou não só a eficácia da profilaxia da PA (com cotrimoxazol) na prevenção de pielonefrites mas também o seu papel na prevenção de novas cicatrizes renais demonstrou que esta era ineficaz em reduzir a recorrência de pielonefrites agudas e a incidência de dano renal em 100 crianças com idade inferior a 30 meses com RVU (grau II a IV).

Há também que considerar o risco acrescido que uma antibioterapia contínua de baixa dose constitui para o desenvolvimento de resistências a AB por parte dos organismos

patogénicos causadores de ITU, por outro lado, há que ter em conta que a reduzida adesão à terapêutica pode também contribuir para a resistência a AB, uma vez que a exposição a níveis baixos de antibioterapia pode encorajar o desenvolvimento de estirpes resistentes.

Cheng et al (2008) efetuaram um estudo acerca das resistências bacterianas responsáveis por ITU de repetição em crianças submetidas a PA. Nesse estudo, foi possível constatar quais as bactérias mais predominantes neste tipo de infeção antes do início da PA (tabela 4) e depois do início da PA em ITU de repetição (tabela 5). Pôde-se portanto constatar que apesar de a *E. Coli* ser o agente patogénico mais comum nas ITU (cerca de 70 a 90% dos casos), esta é menos comum em ITU de repetição em crianças submetidas a AP (Cheng et al, 2008).

Bactérias	NTUH (%)	CGCH (%)
<i>Escherichia coli</i>	77,5	83,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10,5	6
<i>Proteus mirabilis</i>	4,5	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	1,5
<i>Enterococcus spp</i>	4,5	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1
<i>Outros</i>	0	2

Tabela 4 _ Micro organismos patogénicos responsáveis por ITU iniciais, antes do início da profilaxia antibiótica. Resultados obtidos em 2 instituições: o *National Taiwan University Hospital* (NTUH) e o *Chang Gung Children's Hospital* (CGCH). Tabela adaptada de Cheng et al (2008).

Bactérias	NTUH (%)	CGCH (%)			
	Cotrimoxazol	Cotrimoxazol	Cefalexina	Ceclor	Monoterapia alternativa
<i>Escherichia coli</i>	48	76	23	0	32
<i>Klebsiella spp</i>	17	8	4,5	0	4,5
<i>Proteus spp</i>	24	5	9	17	14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,5	0	9	42	18
<i>Enterococcus faecalis</i>	3,5	5	4,5	0	4,5
<i>Morganella morganii</i>	0	0	18	8	4,5
Produtores EXBL <i>E coli</i>	3,5	3	27	25	18
	0	0	23	0	9
<i>Klebsiella spp</i>	3,5	0	0	25	4,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	3	4,5	0	4,5
Outros	0	3	4,5	8	4,5

Tabela 5 _ Micro organismos patogénicos causadores de ITU durante profilaxia antibiótica.

Resultados obtidos em 2 instituições: o *National Taiwan University Hospital* (NTUH) e o *Chang Gung Children's Hospital* (CGCH). Tabela adaptada de *Cheng et al*, 2008.

O referido concluiu também que as cefalosporinas não são os antibióticos mais apropriados para uso profilático em pacientes com RVU dado que o uso deste grupo de antibióticos nessas circunstâncias apresenta maior probabilidade facilitar o desenvolvimento de bactérias produtoras de β -lactamase de largo espectro ou de micro organismos patogénicos multirresistentes à exceção de ITU provocadas por *Escherichia coli*. O mesmo estudo concluiu que o cotrimoxazol é o agente mais indicado para uso profilático no RVU.

Apesar de estudos que indicam pouca ou reduzida eficácia desta opção terapêutica na prevenção de ITU em crianças com RVU, existem outros estudos que comprovam a eficácia da PA na redução da incidência de ITU. Um desses estudos foi levado a cabo por Brandstrom et al (2010) (figura 15), demonstrando que a PA (assim como o tratamento endoscópico) se associam a menor incidência de ITU febris em raparigas. Neste caso, rapazes com idade superior a 1 ano não beneficiam deste tipo de tratamento, dado que, como já é conhecido na literatura desde há muitos anos, incidência de ITU em rapazes com idade superior a 1 ano é baixa. Para além do estudo da incidência de ITU neste grupo de pacientes, foi efetuado outro estudo, também em 2010, acerca do impacto da PA e da TE na prevenção de dano renal (figura 16), podendo-se concluir uma forte associação entre ITU recorrentes e o aparecimento de novas cicatrizes renais em raparigas, reforçando desta forma a importância da PA no tratamento destes doentes.

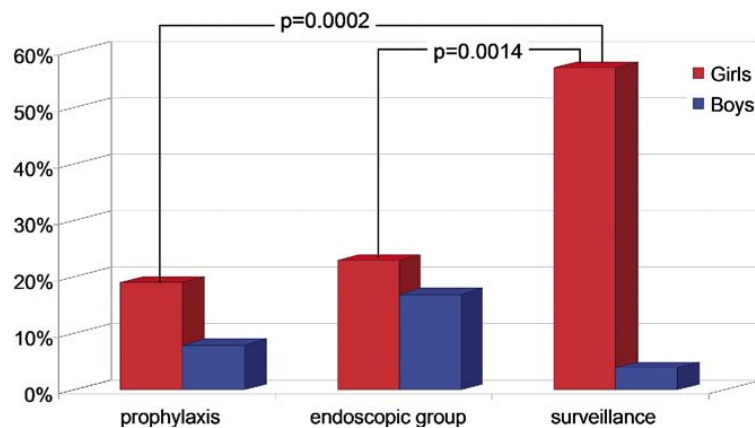


Figura 15 _ Ocorrência de infeções do trato urinário agrupadas por sexo do paciente e tratamento efetuado, nomeadamente profilaxia antibiótica, endoscopia . Figura retirada de *Brandstrom et al* (2010).

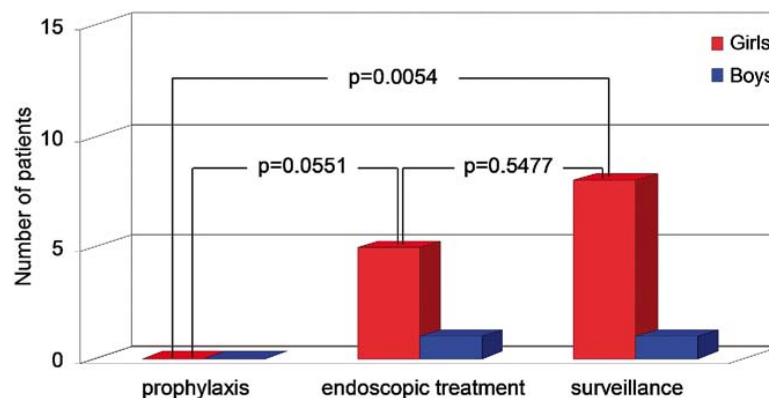


Figura 16 _ Novas cicatrizes renais em crianças com RVU com dilatação uretérica por sexo e tratamento. Figura retirada de *Brandstrom et al* (2010).

Como se pôde constatar, este estudo obteve conclusões diferentes dos estudos recentes anteriormente mencionados, no entanto, há que ter em conta, que nenhum analisou em número significativo pacientes com RVU com dilatação uretérica, facto que se reveste de extrema importância, dado este que se associa a maior risco de desenvolvimento de ITU. Ora, os estudos levados a cabo por Brandstrom et al (2010) tiveram este fator em linha de conta, uma vez que apenas analisaram a incidência de ITU e de cicatrizes renais em pacientes com RVU com dilatação uretérica associada.

b. Tratamento Invasivo

As técnicas terapêuticas invasivo baseiam-se no princípio de alongamento da porção intra vesical do uréter e consistem em tratamento endoscópico e cirurgia de reimplantação uretérica.

1. Correção endoscópica do RVU

O tratamento endoscópico (TE) do RVU corresponde à injeção de material autólogo ou artificial com função de barreira anti refluxo, utilizando meios endoscópicos, de forma a

causar um estreitamento do orifício ureterico vesical ou do orifício e túnel ureterico intramural.

Vários materiais bio compatíveis foram inicialmente utilizados no TE do RVU, tais como o politetrafluoretileno (Teflon®) ou silicone, no entanto, o risco de formação de granulomas locais ou à distância, dado que pode ser fagocitado pelo sistema reticulo endotelial e migração a longa distância, devido à maioria das suas partículas (90%) apresentar um diâmetro inferior a 40 µm . O PTFE foi um dos materiais inicialmente mais utilizados no tratamento endoscópico do RVU (Chertin e Kocherov, 2010 e Eryldirim et al, 2007).

Mais recentemente, foram sendo utilizados mais materiais injetáveis, tais como o colagénio, condrocitos, polidimetilsiloxano (Macroplastic®) ácido hialurónico (Deflux®) e também hidroxilapatite de cálcio (Coaptite®).

A hidroxilapatite de cálcio é um dos principais componentes dos ossos e dos dentes, é um material suave com 100 µm de diâmetro médio por partícula, que apresenta como principal vantagem a sua rádio opacidade, sendo portanto possível a sua visualização através de radiografia e apresenta risco reduzido de migração ou de absorção, de toxicidade sistémica ou de reações alérgicas (Eryldirim et al, 2007).

O colagénio é outro material que pode ser utilizado no TE, apresenta no entanto algumas desvantagens, nomeadamente a diminuição do volume injetado, que leva a refluxo recorrente, a possibilidade de ativar o sistema imunológico e causar reações alérgicas em alguns casos.

O uso de condrocitos autólogos é atualmente alvo de investigação no TE do RVU. Esta substância apresenta como vantagens o facto de a biopsia da cartilagem de orelha ser fácil de obter e sem grande desconforto para o paciente e o facto de estas células produzirem uma abundante e consistente matriz extracelular, com boas propriedades de barreira anti refluxo (Velikonja et al, 2008).

Mais recentemente, estão a ser mais utilizados dois materiais, nomeadamente o polidimetilsiloxano e o copolímero de dextranómero de ácido hialurónico (DxAH). O polidimetilsiloxano apresenta taxas de sucesso significativas, no entanto, devido a 70% das suas partículas serem menores que 50 μm , existe algum risco de migração (Eryldirim et al, 2007), de reação imunológica e de formação de granuloma (Chertin e Puri, 2002). O DxAH é constituído por partículas de dimensões superiores a 80 μm , tendo desta forma um risco reduzido de migração, e não foi associado a reações alérgicas (Eryldirim et al, 2007).

Após o período de desenvolvimento de técnicas de injeção endoscópica nos anos 80 e a baixa morbidade associada a este procedimento, esta técnica tornou-se uma importante opção terapêutica no tratamento do RVU.

O tratamento endoscópico do RVU foi descrito pela primeira vez em 1981 por Matouschek (e desenvolvida posteriormente em 1984 por O'Donnell e Puri) e consistiu em uma técnica de injeção sub-ureteral de Teflon, que se tornou conhecida pela técnica de STING (subureteric Teflon injection) (Molitierno et al, 2008). Esta técnica consiste na inserção da agulha a alguns milímetros abaixo do orifício ureteral e o material é injetado na mucosa, no trajeto terminal do uréter intra vesical. Após o procedimento, quando bem realizado, é visível uma protuberância que eleva o orifício ureteral alongando desta forma o uréter intra-mural (Figura 17).

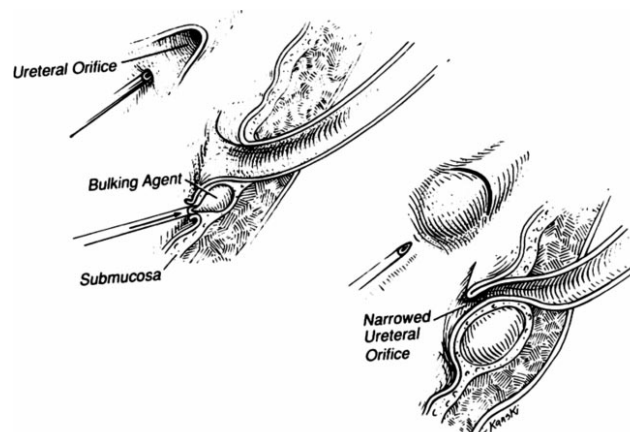


Figura 17 _ Técnica de STING de injeção subureteral de prótese química. Figura retirada de *Cardoso et al* (2007).

A quantidade de material injetável varia entre 0,1 e 1,5 ml, dependendo também da experiência do operador (Capozza e Caione, 2007). Foram reportadas taxas de sucesso inferiores a 60% durante os primeiros anos de utilização desta técnica, sendo que o volume médio injetado era de 0,6 ml por injeção (Molitierno et al, 2008)

Em 2004 a técnica de STING inicialmente descrita em 1981 sofreu a sua primeira modificação por Kirsch et al (figura 18), sendo então conhecida como HIT (hydrodistention implantation technique), que consistiu em administrar uma injeção submucosa intra uretérica ao longo do pavimento do uréter intra mural (de modo a aumentar a espessura da parede do uréter intra mural, diminuindo conseqüentemente o seu diâmetro) e ao mesmo tempo direcionando a corrente hídrica para o orifício uretérico fazendo com que este fique hidrodistendido.

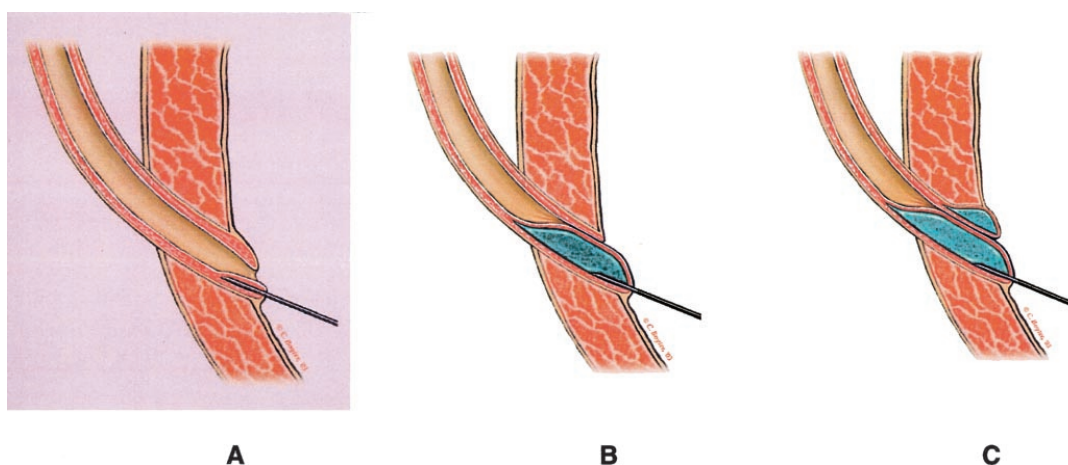


Figura 18 _ Modificação do procedimento de STING, com colocação de material implantável ao longo de todo o túnel subureteral e conseqüente diminuição do diâmetro do uréter intra mural. A, a agulha é colocada até à submucosa do uréter. B, a injeção inicial causa elevação da porção inferior do túnel do ureter, tocando na porção superior do mesmo. C, mais injeção de material leva a localização circunferencial do implante em torno do túnel ureteral, resultando em estreitamento eficaz do orifício uretérico. Figura retirada de *Kirsch et al* (2004).

A hidro-distensão permite uma melhor visualização do local de injeção e um posicionamento da agulha mais preciso (figura 19). Se não ocorrer a diminuição do diâmetro do orifício uretérico após a primeira injeção, esta injeção intra uretérica inicial deve ser seguida pelo procedimento de STING (Kirsch A et al, 2004).

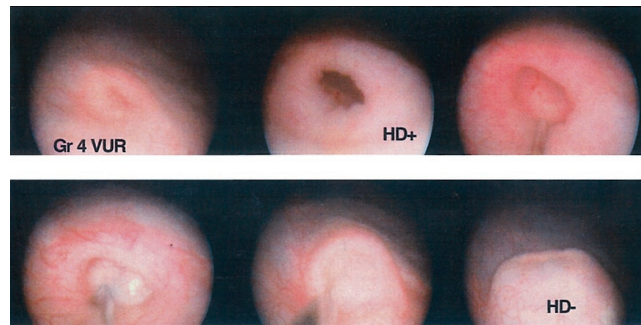


Figura 19 _ Técnica de implantação submucosa intra uretérica em paciente com RVU de grau IV. Uso de hidro-distensão antes (HD+) e após (HD-) a intervenção bem sucedida. Figura retirada de *Kirsch A et al* (2004).

Este novo método de TE, o HIT, apresenta taxas de resolução do RVU mais elevadas do que a técnica original. Segundo o estudo de Kirsch et al em 2004, a técnica de STING modificada apresentou uma taxa de sucesso geral de 89% dos pacientes (92% dos uréteres) comparativamente ao procedimento de STING original, que obteve uma taxa de sucesso de 71% dos pacientes (79% dos uréteres) (Figura 20). Esta diferença na eficácia de ambas as técnicas deve-se ao facto de esta técnica de STING modificada usar uma localização mais próxima do ureter intra mural e de utilizar volumes de injeção mais elevados (em média 1,1 ml), sendo que a técnica de STING, apresenta um maior risco de deslocamento pós-operatório do material injetado em direção caudal, resultando em deficiente redução do diâmetro do orifício uretérico (Molitierno et al, 2008).

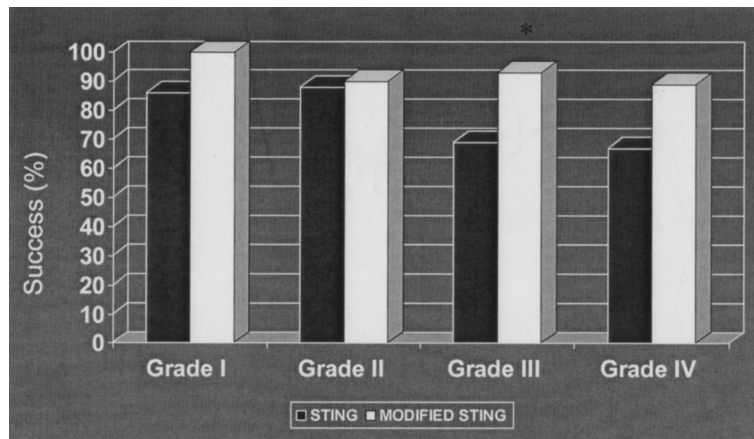


Figura 20 _ Taxa de sucesso do procedimento de STING original e do procedimento de STING alterado de acordo com os graus de RVU. Figura retirada de *Kirsch et al* (2004).

Foi proposto por Moliterno et al (2008), uma modificação da técnica de HIT, de modo a realizar injeção intra ureterica proximal e distal (HIT dupla), com o objetivo de garantir um estreitamento mais eficaz do uréter intra mural (figura 21), apresentando neste estudo uma taxa de sucesso de 93% (com volume de 1,3 ml de DxAH) após uma única sessão de TE . Esta técnica, através da hidro-distensão, consiste na administração de uma primeira injeção proximal na porção média do túnel ureteral na posição de “6 horas”, levando a estreitamento do túnel ureteral da porção proximal para a distal (HIT proximal). O HIT distal é outro procedimento integrante da HIT dupla e é conseguido através da colocação da agulha à mesma profundidade anteriormente utilizada, ao longo do orifício ureterico, injetando a prótese química lentamente até se obter o estreitamento pretendido do orifício ureterico e uma elevação à mesma altura do túnel ureterico tratado com o HIT proximal (Moliterno et al, 2008). No caso de esta técnica não apresentar o resultado pretendido, segundo os autores referidos anteriormente, deve ser realizado o procedimento de STING clássico. Resultados obtidos pelos mesmos autores, demonstram que esta nova modalidade de TE apresenta eficácia superior ao procedimento de STING e ao HIT (figura 22).

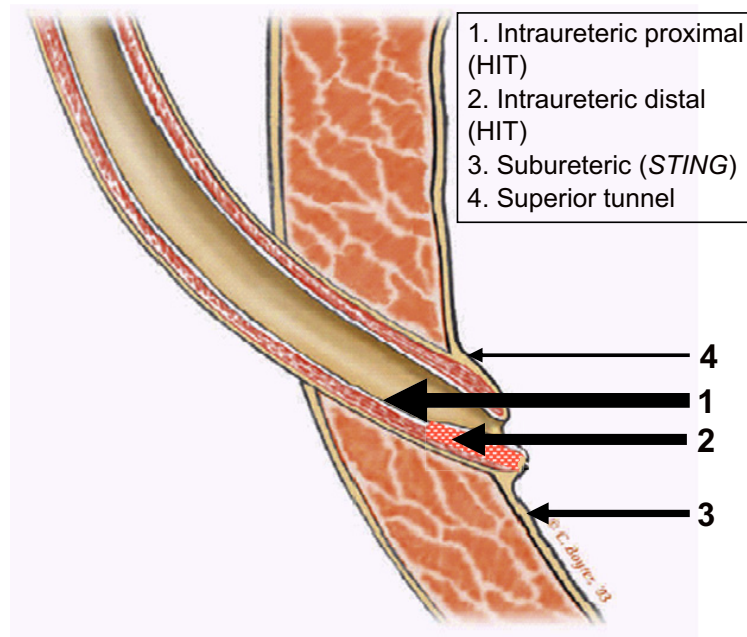


Figura 21 _ Algoritmo da colocação da agulha de injeção endoscópica. Os números indicam a ordem dos locais de injeção. Os locais 1 e 2 representam o método duplo de HIT. O local 3 é raramente usado e o local 4, é um método de último recurso (usado apenas em casos complexos). Figura retirada de *Molitierno et al* (2008).

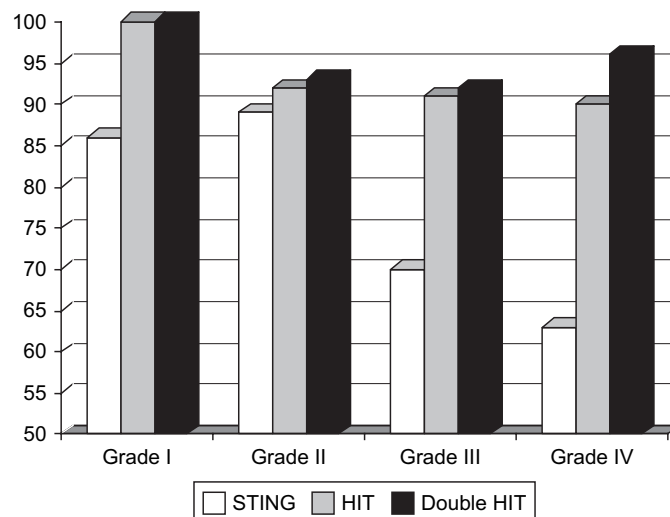


Figura 22 _ Comparação das taxas de sucesso de várias técnicas endoscópicas para tratamento de RVU. Figura retirada de *Molitierno et al* (2008).

Segundo Moliterno et al (2008), o sucesso da TE está intimamente relacionado com a habilidade do operador em calibrar a pressão e o volume da injeção e por outro lado, a experiência que se adquire ao repetir este procedimento facilita a visualização da porção inferior do túnel ureterico, resultando num melhor posicionamento da mesma e numa melhor sensação de profundidade da agulha. Assim, o sucesso desta modalidade terapêutica depende não só da técnica em si, mas também da curva de aprendizagem dos cirurgiões (figura 23).

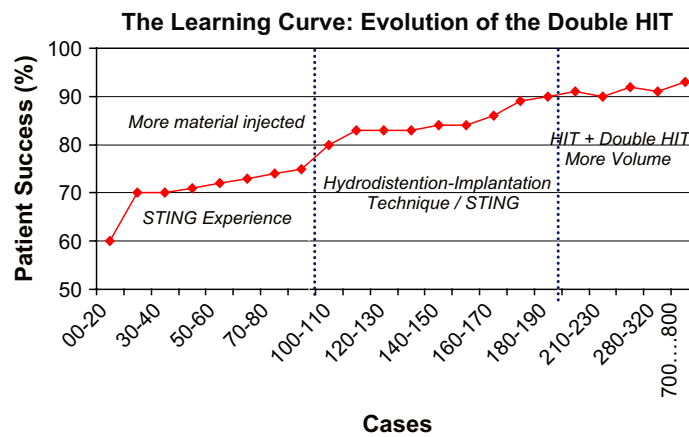


Figura 23 _ Curva de aprendizagem da injeção endoscópica de DxAH. Representação gráfica das taxas de sucesso do tratamento de RVU através de técnicas endoscópicas em desenvolvimento progressivo. Figura retirada de Moliterno et al, 2008

O TE tem sido reconhecido como um tratamento eficaz em graus de RVU mais moderados, no entanto restam algumas dúvidas relativamente ao tratamento do RVU de grau V. Neste contexto, um estudo de Menezes e Puri (2007), que analisou dados clínicos de 132 crianças com RVU de grau V que foram submetidas a TE com PTFE e dextranómero/ ácido hialurónico, e concluiu que esta é uma opção terapêutica muito eficaz neste caso (figura 24), chegando mesmo a sugerir que esta técnica deveria ser a primeira escolha no tratamento de RVU de grau V.

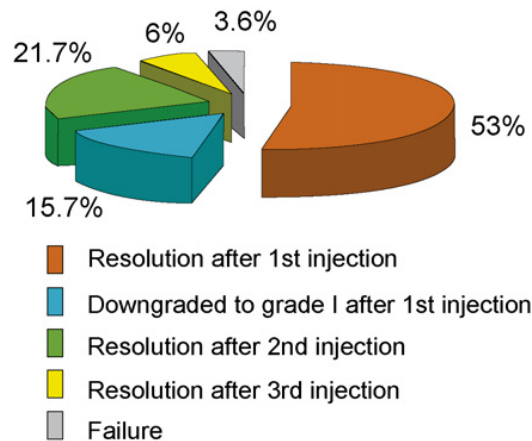


Figura 24 _ Resultado do tratamento endoscópico do RVU primário de grau V. Figura retirada de *Menezes e Puri* (2007).

Outro estudo acerca da eficácia do tratamento endoscópico com D_xAH para o RVU de grau V foi conduzida por Hunziker e Mohanan (2010) e demonstrou que 52,4% dos ureteres apresentaram resolução completa do refluxo, 11,1% dos uréteres apresentaram uma diminuição da gravidade do RVU para grau I (após a 1ª injeção), 30,2% dos ureteres necessitaram de uma segunda injeção para resolução completa e 6,3% dos ureteres necessitaram de uma 3ª injeção, após a qual houve resolução completa desta condição.

Molitierno et al (2008) demonstraram também, num estudo de 200 pacientes submetidos a TE com D_xAH, a ausência de diferenças significativas entre as taxas de sucesso do tratamento de RVU de grau I a IV (com uma taxa de sucesso geral de 90%), sendo que a taxa de sucesso mais alta deste grupo pertencia ao RVU de grau IV (96% de sucesso). Segundo os autores, este dado relacionar-se-ia com o facto de estes ureteres apresentarem maior hidro-distensão, facilitando desta forma o procedimento.

Apesar de a TE estar associada a consideráveis taxas de sucesso, ainda não existem resultados a longo termo, dado que esta é uma técnica relativamente recente. No entanto, alguns estudos apontam resultados após alguns anos de seguimento de acordo com o tipo de

material injetado (PTFE, colagénio, Macroplastic®, condrócitos autólogos e Coaptite®) (tabela 6).

Autores	Substância injetável	Follow-up mais longo (anos)	Taxa de sucesso de follow-up inicial (%)	Taxa de sucesso de follow-up a longo prazo (%)
Chertin et al.	PTFE	17	98,2	95
Chertin et al.	PTFE	10	100	91
Haferkamp et al.	Colagénio	3	95	9
Reunane	Colagénio	4	93,9	81,8
Dodat et al.	Macroplastique	7	93,3	79,4
van Capelle et al.	Macroplastique	10	84	?
Caldamone and Diamond	Condrócitos autólogos	3	83	70
Mevorach et al.	Coaptite	2	72	72

Tabela 6 _ Resultados a longo termo do tratamento endoscópico do RVU. Tabela retirada de Chertin e Kocherov (2010).

Um estudo datado de 2007, levado a cabo por Tarcan et al, em que se avaliou resultados a longo prazo de TE com hidroxapatite de cálcio revelou que apesar de terem sido obtidas consideráveis taxas de sucesso a curto prazo e sem efeitos secundários imediatos relevantes, existem riscos associados à utilização deste material. Nomeadamente foi descrito no referido estudo um caso de migração ureteral do implante, ao nível do cruzamento do ureter esquerdo com a artéria ilíaca esquerda, que resultou em agravamento da função renal e nefroureterectomia por rim não funcional.

2. Cirurgia de Reimplantação Uretérica

O tratamento cirúrgico consiste na modificação da JVU. A ureteroneocistostomia (cirurgia clássica), consiste na reimplantação do ureter refluxivo.

2.1. Técnica de Hutch

Foi este autor quem primeiro introduziu o conceito de criar um válvula anti refluxo através do alongamento da porção intra vesical do uréter e consiste na incisão do detrusor lateralmente ao orifício original que é depois suturado debaixo do ureter. No entanto, esta técnica não permite correção de qualquer irregularidade ou afunilamento do ureter (Capozza e Caione, 2007).

2.2. Técnica de Politano e Laedbetter

A primeira descrição de uma técnica de reimplantação ureteral foi efetuada por Politano e Leadbetter em 1958. Consiste na mobilização intra vesical e passagem extra vesical do uréter, sendo trazido para dentro da bexiga por um novo meato, que é posicionado superior e lateralmente ao orifício original (Capozza e Caione, 2007).

2.3. Técnica de Lich-Gregoir

Foi primeiramente realizada em 1961-1964 e consiste no isolamento do uréter justa vesical e na incisão do detrusor superior e lateralmente ao orifício ureteral, criando um túnel submucoso para o ureter, sendo depois suturado à volta do ureter (Figura 25). Esta técnica apresenta a vantagem de não requerer a abertura da bexiga e é rápida (Capozza e Caione, 2007).

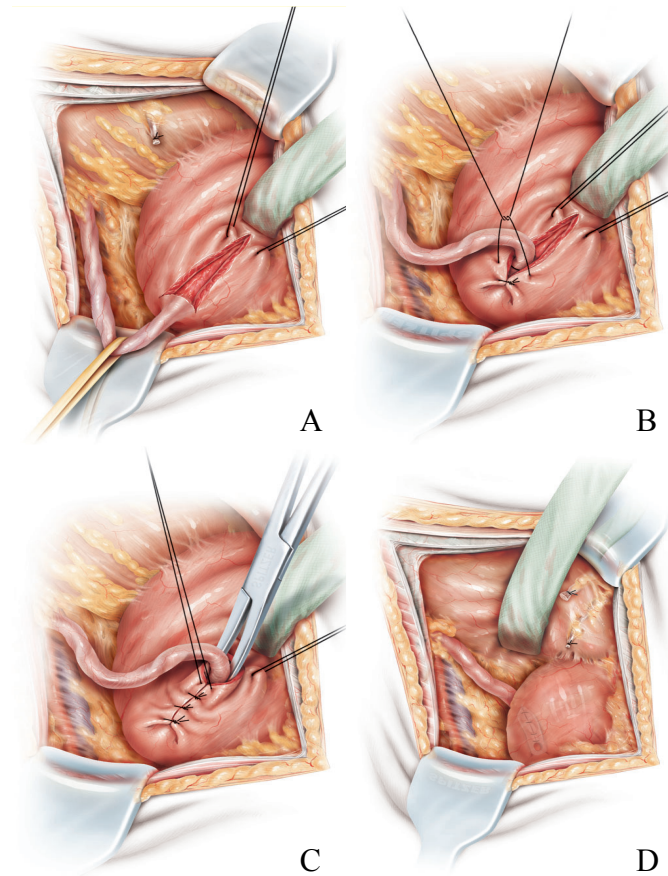


Figura 25 _ Cirurgia de reimplantação uretérica pela técnica de Lich-Gregoir. A, divisão do músculo detrusor até ao epitélio em direção vertical; B, colocação do ureter na abertura criada em contacto com o epitélio da bexiga; C, sutura do músculo em torno do ureter; D, bexiga na sua posição fisiológica após procedimento. Figura retirada e adaptada de *Riedmiller e Gerharz (2008)*.

2.4. Técnica de Glenn-Anderson

Esta técnica foi criada em 1967, e consiste na criação de um túnel submucoso desde o hiato ureteral e dirigido distalmente e medialmente em direção ao colo vesical. Foi desenvolvida uma versão modificada desta técnica em 1978, que consiste numa disseção mais extensa do ureter com um hiato maior com fechamento do da parte distal do hiato, permitindo a criação de um túnel mais longo para o ureter (Capozza e Caione, 2007).

2.5. Cirurgia de Cohen

A técnica de Cohen, desenvolvida em 1975, é a técnica mundialmente mais utilizada para correção do RVU e consiste na mobilização intra vesical do ureter e na criação de um túnel submucoso, através do qual passa o ureter, emergindo no lado oposto do orifício original (Figura 26). Esta cirurgia é muitas vezes efetuada nos dois ureteres (Capozza e Caione, 2007).

O risco de estenose da JVU da cirurgia de reimplantação de Cohen é reduzido (cerca de 1,3%), no entanto quando presente é indicação para correção cirúrgica urgente ou dilatação (Oberson et al, 2007).

Muitos autores defendem o tratamento bilateral “profilático” devido à possibilidade de ocorrência de refluxo paradoxal, também designado de RVU contra lateral do pós operatório, que apresenta uma incidência que varia entre 1,5 e 3,7% (Cardoso et al, 2007). Esta anomalia secundária à cirurgia unilateral, pode ser provocada pelo facto de a correção do RVU desmascarar a incompetência do aparelho vesico-ureteral (provocando um aumento da pressão vesical); pela destabilização do trígono durante a disseção (que provocaria encurtamento do ureter não operado) ou pela não deteção do RVU intermitente (do ureter com RVU menos evidente) antes da cirurgia.

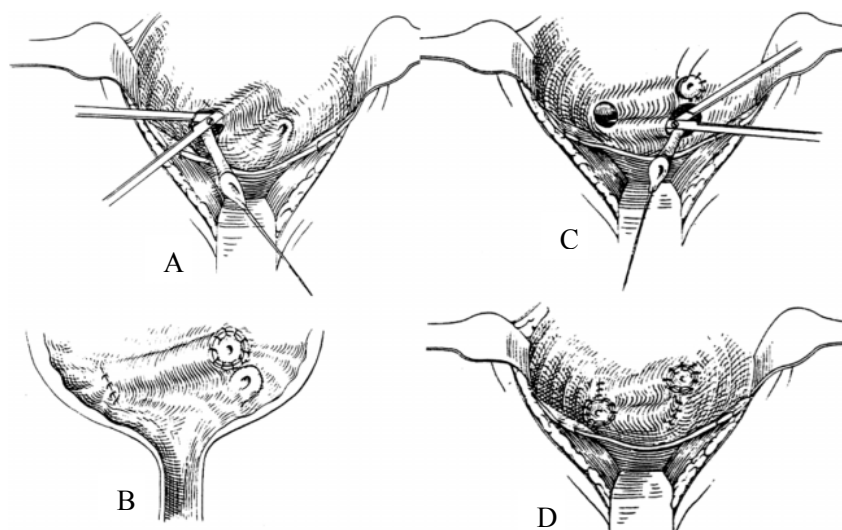


Figura 26 _ Ureteroneocistostomia de avanço transtrigonal (Cohen). Figura retirada de *Cardoso et al (2007)*.

2.6. Cirurgia Laparoscópica

Este tipo de cirurgia pode ter uma abordagem intra vesical ou extra vesical. O método de reimplantação extra vesical é semelhante à técnica de Lich-Gregoir, enquanto que a técnica de reimplantação ureteral intra vesical, como o próprio nome indica, consiste na reimplantação do ureter dentro da bexiga. A utilização desta técnica para correção do RVU foi publicada pela primeira vez por Ehrlich et al em 1994, sendo que a taxa de sucesso desse estudo estava compreendida entre 47% e 100% (Marchini et al, 2011).

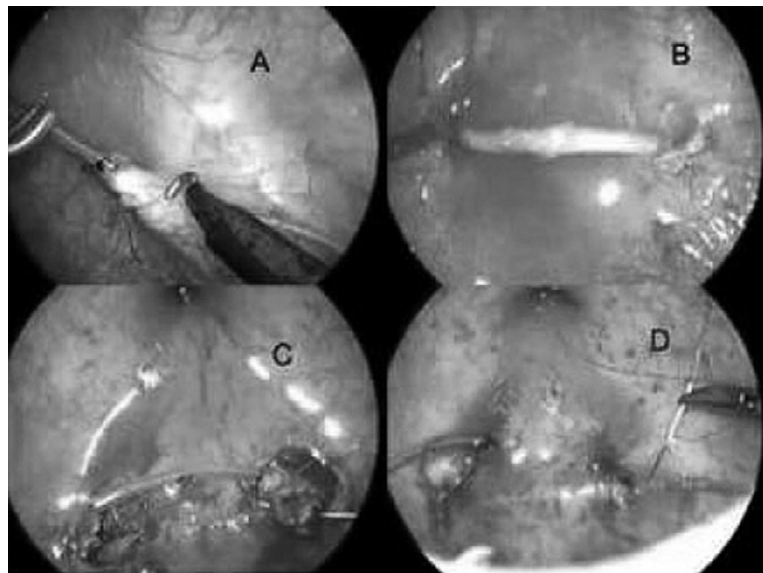


Figura 27 _ Reimplantação ureteral transvesical por via laparoscópica. A: disseção ureteral; B: o ureter é libertado até ter o comprimento desejado para a reimplantação no lado oposto; C: o ureter esquerdo foi colocado no seu túnel submucoso com o neomeato a ser colocado próximo do meato ureterico direito; D: reparação final antes da remoção dos cateteres uretericos. Figura retirada de *Canon et al* (2007).

A principal desvantagem desta abordagem é a duração do procedimento (tabela 7).

Método	Duração média procedimento unilateral (horas)	Duração média procedimento bilateral (horas)
Reimplantação ureteral por via laparoscópica	1,75	3,75
Cirurgia de reimplantação ureteral pelo método de Lich-Gregoir	0,50	1,00

Tabela 7 _ Duração média da intervenção cirúrgica para correção do RVU por via laparoscópica e pelo método de Lich-Gregoir. Tabela realizada com base em informação retirada de *Shu et al* (2004).

Foi proposto por Yeung et al, em 2005, a mobilização ureteral endoscópica intra vesical pela técnica de Cohen através da insuflação intra vesical com dióxido de carbono, facto que constituiu o maior avanço da reimplantação ureteral transvesicoscópica, devido à maior visibilidade decorrente da insuflação da bexiga com CO₂. Tem como vantagem ser menos invasiva do que a cirurgia aberta, sendo no entanto, mais invasiva do que a injeção endoscópica. Os estudos destes autores revelaram uma taxa de sucesso de 96% e uma duração do procedimento de 112 minutos e 178 minutos para reimplantação ureteral unilateral e bilateral, respetivamente.

Em 2009, Valla et al, publicaram resultados referentes à reimplantação ureteral intra vesical por via laparoscópica, usando a técnica de Cohen (Figura 28) em 72 crianças com RVU primário, em que se obteve uma taxa de sucesso de 92%, com duração média de realização de 82 minutos para reimplantação unilateral e de 130 minutos para reimplantação bilateral e uma duração média de internamento pós-operatório de 2,8 dias. Ainda no estudo destes autores, foram reportadas algumas complicações: enfisema do escroto (1,4%), que se resolveu espontaneamente; pneumoperitoneu (8,3%), que requereu aspiração e hematoma da parede abdominal (2,8%).

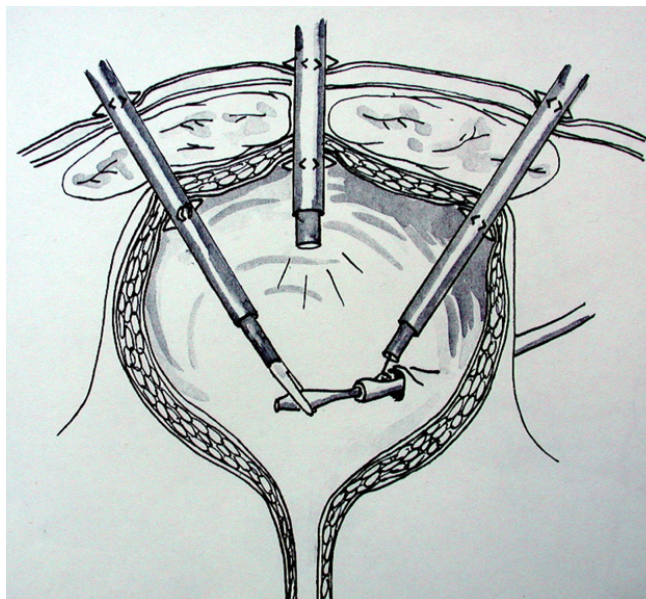


Figura 28 _ Figura representativa da reimplantação uretérica transvescópica pela técnica de Cohen. Figura retirada de *Valla et al* (2009).

A tabela seguinte retrata as taxas de sucesso de alguns autores que realizaram técnicas de reimplantação uretérica por laparoscopia:

Técnica	Primeiro autor	Taxa de sucesso (%)
Trans-vesical	Yeung (2005)	96
	Kutikov (2006)	92
	Canon (2007)	91
	Valla (2009)	92
	Simforoosh (2007)	93
Extra-vesical	Riquelme (2006)	93
	Casale (2008)	97

Tabela 8 _ Comparação de resultados de vários autores acerca da reimplantação uretérica por via laparoscópica intra e extra vesical. Tabela realizada com base em informações de *Valla et al* (2009) e *Simforoosh* (2007).

A percentagem de casos de insucesso, ou seja, de RVU persistente após cirurgia laparoscópica de correção do RVU decorrentes no estudo de Canon et al (2007), foi atribuída pelos autores, através de investigação por cistoscopia, a lesão elétrica/ isquémica durante a imobilização. Assim, de modo a evitar esta situação, os autores relevaram a importância de dissecar e mobilizar cuidadosamente o uréter, utilizar pouca potência elétrica, instrumentos de dissecação com boa mobilidade e afiados de modo a evitar feridas de cauteterização, uma vez que, ao instituírem essas mudanças, não obtiveram mais casos de RVU persistente pós tratamento cirúrgico por laparoscopia.

As principais vantagens desta técnica são: evicção do peritoneu, menor período de internamento e bons resultados cosméticos (Simforoosh et al, 2007).

O desenvolvimento recente da assistência robótica na cirurgia laparoscópica de reimplantação uretérica tem contribuindo para a sua crescente popularidade nos últimos tempos, no entanto esta é uma técnica ainda em desenvolvimento (Marchini et al, 2011). A RULAR (reimplantação uretérica laparoscópica por assistência robótica) foi primeiro realizada por Peters em 2004, com uma taxa de sucesso de 89% e uma percentagem de complicações pós-operatórias de 12% (rotura da bexiga em 2 casos e obstrução temporária do uréter em 1 caso). A tabela seguinte demonstra resultados de alguns estudos recentes de RULAR:

Autores	Taxa de Sucesso (%)	Pacientes com complicações pós-operatórias (%)	Duração média (horas)
Peters et al (2004)	89	12 (2 casos de rotura da bexiga e 1 caso de obstrução temporária do uréter)	2,75
Peters e Woo (2005)	83	17 (1 caso de rotura da bexiga)	-
Lendvay (2008)	75	12,5 (edema ureteral transitório e RVU persistente)	-
Casale et al (2008)	97,6	0	2,33

Tabela 9 _ Comparação das taxas de sucesso de alguns estudos com RULAR (reimplantação uretérica laparoscópica por assistência robótica). Tabela realizada com base em *Marchini et al* (2011).

Marchini et al, em 2011, publicaram o primeiro estudo que avaliou RULAR intra vesical e extra vesical, e comparou as taxas de sucesso com as CA de reimplantação uretérica (com grupos estatisticamente equivalentes). Os pacientes submetidos a RULAR intra vesical apresentaram menos complicações decorrentes do procedimento do que pacientes submetidos a CA, nomeadamente menos casos de espasmo vesical e de hematúria e menor tempo de internamento. No caso dos pacientes submetidos a RULAR extra vesical e CA extra vesical, não foram verificadas diferenças significativas relativamente à escala de dor, a espasmos vesicais ou duração de internamento. Estes autores, apontaram como desvantagens da RULAR comparativamente à CA: maior duração da cirurgia, fuga de urina para o espaço abdominal devido a suturação inadequada dos orifícios de entrada dos instrumentos de laparoscopia. No entanto, estes autores sublinharam que as complicações eram mais

frequentes nos primeiros casos, posteriormente com a crescente experiência da equipa em RULAR, a ocorrência destas complicações decresceu drasticamente.

c. Discussão das Opções Terapêuticas

Segundo Oberson et al (2007), a cirurgia de reimplantação de Cohen apresenta uma taxa de sucesso de 96% após cirurgia (segundo avaliação do RVU 6 meses após a cirurgia).

Como já foi referido anteriormente, o risco de estenose da JVU decorrente de cirurgia é mínimo, mas existente (1,3%), por outro lado, a injeção endoscópica de prótese química não está associada a alterações da JVU (Oberson et al, 2007).

Outra vantagem da injeção endoscópica reside no facto de, ao contrário da cirurgia de Cohen, esta permitir uma investigação endoscópica e radiológica dos ureteres durante o período de recuperação da anestesia, e uma nova injeção pode ser realizada para correção se necessário (Oberson et al, 2007).

Oberson et al referiram o risco de infeção do trato urinário após ambos os procedimentos, sendo que a bacteriúria recorrente era mais frequentemente observada após injeção endoscópica e a pielonefrite após a cirurgia de Cohen (tabela 10).

Pacientes com:	Injeção endoscópica (n=56)		Cirurgia de Cohen (n=74)	
	Sem refluxo	Com refluxo recorrente	Sem refluxo	Com refluxo recorrente
Bacteriúria	4	6	7	1
Pielonefrite	0	5	8	1

Tabela 10 _ Pacientes com bacteriúria ou pielonefrite e com ou sem refluxo recorrente após injeção endoscópica ou cirurgia de reimplantação de Cohen. Tabela feita com base no estudo de *Oberson et al* (2007).

Segundo o resultado de vários estudos (tabela 11), é possível constatar que as taxas de sucesso de tratamento são elevadas após cirurgia aberta, continuando por isso, segundo vários autores, a ser o *Gold standard* do tratamento de RVU.

Autor(es)	Material de injeção	Taxa de sucesso após uma injeção endoscópica	Taxa de sucesso após 2 injeções endoscópicas	Taxa de sucesso após cirurgia
Cardoso et al, 2007	Ácido hialurónico	62%	78%	97%
Oberson et al, 2007	Colagénio	64%	71%	96%
Zarzuelo et al, 2005				97,1%
Androulakakis et al, 2003				97%
Capozza et al, 2001	Politetrafluoretileno	72%		
Laeckgren et al, 2001	Ácido hialurónico	67%		
Frey et al, 1995		63%	80%	

Tabela 11 _ Comparação das taxas de sucesso dos tratamentos invasivos de correção do RVU, nomeadamente a injeção endoscópica de prótese química e cirurgia aberta, com dados retirados de alguns estudos, nomeadamente segundo *Cardoso et al* (2007), *Oberson et al* (2007), *Capozza et al* (2001), *Laeckgren et al* (2001) e *Frey et al* (1995).

A taxa de sucesso da cirurgia laparoscópica de correção de RVU na literatura pesquisada está compreendida entre 91 e 97%. Há ainda que ter em conta que esta é uma técnica ainda muito recente (realizada pela primeira vez em 2005 por Yeung et al), e que portanto a curva de aprendizagem ainda está a ser “escalada” até chegar ao ponto de aperfeiçoamento máximo da técnica.

A principal desvantagem do tratamento cirúrgico reside no facto de o acesso ao meato ureteral se tornar difícil em caso de necessidade de instrumentação retrógrada do aparelho

excretor alto (Cardoso et al, 2007). No entanto, segundo um estudo de De Castro et al (2011), em que foram efetuadas cateterizações ureterais retrógradas por via subcutânea a 13 pacientes submetidos anteriormente a reimplantação uretral, este é um procedimento seguro e sem complicações no acesso ureteral.

No que se refere à relação custo/ eficácia, foram realizados alguns estudos (Kobelt et al, 2003), entre a terapêutica endoscópica, a profilaxia antibiótica e cirurgia aberta. Segundo as conclusões deste estudo, a terapêutica endoscópica apresenta menor custo/eficácia em comparação à cirurgia aberta, por outro lado, esta comparação é menos óbvia entre a TE e a PA.

Relativamente ao tempo de anestesia geral requerido para procedimentos invasivos, o TE apresenta um tempo de anestesia geral de aproximadamente 10 min, que na cirurgia aberta é de 60-90 minutos.

No que se refere ao pós-operatório, a TE é um procedimento de 1 dia de internamento, com complicações que normalmente se limitam a disúria ligeira e obstrução uretérica temporária (que não requiere qualquer terapia), ao contrário da cirurgia aberta, que requer 5 dias de internamento pós-operatório e 3 semanas até recuperação completa, com dor pós-operatória e possíveis complicações mais sérias, tais como obstrução uretérica, hemorragia, refluxo contra-lateral e disfunção da bexiga (principalmente quando a cirurgia é feita durante o 1º ano de vida) (Capozza e Caione, 2007). Contudo, segundo os resultados de um estudo de Canon et al (2007), a duração de internamento pós-operatório em doentes que foram submetidos a cirurgia laparoscópica não diferiu significativamente da duração internamento após cirurgia aberta (2 e 2,1 dias em média, respetivamente). No entanto, os autores deste estudo admitiram que o tempo de internamento pós-procedimento, poderia ser encurtado para apenas um dia (com observação noturna), não o sendo devido à novidade do procedimento e expectativas ainda ligeiramente incertas no que se refere ao curso do pós-operatório.

O tempo de internamento na cirurgia laparoscópica é relativamente mais curto do que na CA, no entanto, a duração deste procedimento é muito maior do que a cirurgia aberta, sendo esta a principal desvantagem da cirurgia laparoscópica. Relativamente à dor do pós-operatório, esta é significativamente menor em pacientes submetidos a cirurgia laparoscópica do que em doentes que foram submetidos a cirurgia aberta e assim, as doses de narcóticos utilizadas são em regra maiores no segundo grupo (Canon et al, 2007).

O TE é atualmente a opção preferida pelos pacientes e pelos pais das crianças com RVU. Um estudo de Capozza et al (2003), constatou que, perante as opções de tratamento apresentadas, 80% dos pais de crianças com RVU de grau III preferiu o TE a PA ou a cirurgia aberta de reimplantação.

No que se refere a ITU pós tratamento invasivo do RVU, uma meta-análise de 2007 levada a cabo por Elder et al, acerca da TE com DxAH, PTF, colagénio, polidimetilsiloxano e condrócitos, sugeriu que esta técnica apresenta resultados mais favoráveis relativamente aos observados na CA e na PA, com uma incidência em média de 6% e ITU febril em apenas 0,75% dos pacientes. Outro estudo levado a cabo por Moliterno et al (2008) demonstrou uma incidência de ITU em pacientes submetidos a TE com DxAH consideravelmente inferior ao grupo de pacientes submetido a CA (15% e 38% respetivamente) e uma incidência de ITU febris em pacientes submetidos a TE muito inferior à de pacientes sujeitos a CA (5% e 24% respetivamente).

Assim, a TE apresenta uma vantagem clara na redução de ITU febris após procedimento, em comparação à CA.

Segue-se uma tabela esquemática com informação sumariada acerca das possíveis vantagens e desvantagens das várias opções terapêuticas:

Opções terapêuticas	Vantagens	Desvantagens
Vigilância	Possibilidade de resolução espontânea (grau I-III: 13% por ano; grau IV-V: 5% por ano)	Risco de dano renal (ITU febril)
Profilaxia contínua com AB	Possibilidade de resolução espontânea (grau I-III: 13% por ano; grau IV-V: 5% por ano)	Risco de dano renal (ITU febril) Compliance de toma questionável Desenvolvimento de resistência a AB
Correção Endoscópica	Procedimento minimamente invasivo	Taxa de sucesso (a longo prazo) variável: 70-90% É necessário <i>follow-up</i> com CUMS
Correção cirúrgica	Sucesso imediato e permanente Reduzida taxa de complicações Não é necessário <i>follow-up</i>	Internamento de 2-3 dias Morbilidade do procedimento cirúrgico
AB= antibiótico; ITU= Infecção do trato urinário; CUMS= Cistouretrografia miccional seriada		

Tabela 12 _ Vantagens e desvantagens das opções de tratamento. Tabela retirada de *Bogaert et al* (2012).

d. Indicações para Tratamento do RVU

Perante todos as opções atualmente disponíveis a escolha de uma estratégia terapêutica é uma tarefa árdua, tendo em conta a variedade de quadros clínicos adjacentes ao RVU e do próprio desenvolvimento das opções terapêuticas com o passar dos anos.

Segundo as *Guidelines* de Pediatria Urológica da Associação Europeia de Urologia (AEU), independentemente do grau do refluxo ou da presença de cicatrizes renais, todos os pacientes diagnosticados na infância devem ser tratados inicialmente com PA contínua (devido à susceptibilidade dos rins nos mais jovens em desenvolver cicatrizes renais).

A tabela seguinte apresenta sumariamente as indicações de tratamento do RVU segundo a AEU:

<1 ano de idade	Grau I-V	PA contínua: recomendada	Aconselhar circuncisão em baixos graus de RVU
1-5 anos de idade	Grau I-III	PA contínua: recomendada	Se PA + ITU de repetição ou falta de adesão à PA ou novas cicatrizes renais ou malformações associadas: recomendar TE ou cirurgia de correção do RVU
	Grau IV-V	TE ou cirurgia aberta: recomendada	-
>5 anos de idade	sexo masculino	Não tratar	Se ITU, recomendar TE ou cirurgia de correção do RVU
	Sexo feminino	TE ou cirurgia de correção do RVU: recomendado	-

Tabela 13 _ Indicações de tratamento de crianças com RVU primário, segundo *guidelines* da *European Association of Urology*. PA= Profilaxia antibiótica; ITU= Infecção do trato urinário; RVU= Refluxo vesico-ureterico; TE= terapêutica endoscópica. Tabela retirada de *Bogaert e Slabbaert* (2012).

Ainda segundo as *Guidelines* da AEU (2011), deve ser sempre feita uma investigação cuidadosa de DTUI em crianças com controlo esfinteriano. Se houver DTUI, é prioritário o tratamento do mesmo.

Apesar destas indicações precisas, segundo as referidas *guidelines*, se os pais da criança preferirem tratamento definitivo do RVU à PA contínua, a correção cirúrgica é uma opção a ser considerada e o TE deve ser uma opção para todas as crianças com RVU de baixo grau e em crianças que não desejam continuar a PA.

Citando uma vez mais as referidas *Guidelines* é evidente que existem várias situações de risco que podem estar associadas ao RVU e que portanto necessitam de uma abordagem diferenciada. A escolha do procedimento a seguir deve depender da presença de cicatrizes renais, clínica, grau do refluxo, função renal, bilateralidade, função vesical, anomalias do trato urinário associadas, idade, *compliance*, e preferência dos pais. Segue-se uma tabela que reúne as atitudes adequadas a cada grupo de risco e o seu seguimento:

Risk Groups	Presentation	Initial treatment		Follow-up
High	Symptomatic male or female patients after toilet-training with high-grade reflux (grades IV-V), abnormal kidneys and LUTD	Initial treatment is always for LUTD with CAP; intervention may be considered in cases of BT infections or persistent reflux	Greater possibility of earlier intervention	More aggressive follow-up for UTI and LUTD; full re-evaluation after 6 months
High	Symptomatic male or female patients after toilet-training with high-grade reflux (grade IV-V), abnormal kidneys and no LUTD	Intervention should be considered	Open surgery has better results than endoscopic surgery	Post-operative VCUG on indication only; follow-up of kidney status until after puberty
Moderate	Symptomatic male or female patients before toilet-training, with high-grade reflux and abnormal kidneys	CAP is the initial treatment. Intervention may be considered in cases of BT infections or persistent reflux	Spontaneous resolution is higher in males	Follow-up for UTI/hydronephrosis; full re-evaluation after 12-24 months
Moderate	Asymptomatic patients (PNH or sibling) with high-grade reflux and abnormal kidneys	CAP is the initial treatment. Intervention may be considered in cases of BT, infections or persistent reflux		Follow-up for UTI/hydronephrosis; full re-evaluation after 12-24 months
Moderate	Symptomatic male or female patients after toilet-training, with high-grade reflux and normal kidneys with LUTD	Initial treatment is always for LUTD with CAP. Intervention may be considered in cases of BT, infections or persistent reflux	In case of persistent LUTD, despite urotherapy, intervention should be considered. The choice of intervention is controversial	Follow-up for UTI and LUTD, kidney status; full re-evaluation after successful urotherapy
Moderate	Symptomatic male or female patients after toilet-training with low-grade reflux, abnormal kidneys with or without LUTD	Choice of treatment is controversial. Endoscopic treatment may be an option. LUTD treatment should be given if needed.		Follow-up for UTI, LUTD, and kidney status until after puberty
Moderate	All symptomatic patients with normal kidneys, with low-grade reflux, with LUTD	Initial treatment is always for LUTD with or without CAP		Follow-up for UTI and LUTD
Low	All symptomatic patients with normal kidneys, with low-grade reflux, with no LUTD	No treatment or CAP	If no treatment is given, parents should be informed about risk of infection	Follow-up for UTI
Low	All asymptomatic patients with normal kidneys with low-grade reflux	No treatment or CAP in infants	If no treatment is given, parents should be informed about risk of infection	Follow-up for UTI

Tabela 14 _ Atitudes terapêuticas e seguimento do RVU de acordo com grupos de risco diferentes. Tabela retirada de *Tekgul et al (2011)*.

Após considerar as indicações da AEU, existem muitas indicações que variam consoante o autor. Assim, segundo Capozza e Caione (2007), a cirurgia aberta deveria ter indicação apenas em casos mais complexos, como por exemplo, o refluxo associado a volumosos divertículos de *Hutch* ou em pacientes sintomáticos com RVU persistente após uma ou duas sessões de TE.

No caso de pacientes com hipoplasia renal congénita apresentam menor probabilidade de resolução espontânea ou de melhoria do RVU (tabela 15) e portanto, esta deveria ser, segundo Chang et al (2009), uma indicação para correção cirúrgica (tendo também em conta a idade, sexo, grau e lateralidade em crianças com RVU primário). Segundo os referidos autores, a relação entre o RVU e hipoplasia renal congénita baseia-se na teoria de que o desenvolvimento renal está intrinsecamente relacionado com o desenvolvimento ureteral e que portanto o RVU que deriva de um ureter anormalmente implantado, será o causador de diferenciação metanefrítica pobre e consequentemente perda de parênquima congénita.

Grau	Grupo com rins normais (%) com melhoria/ resolução espontânea	Grupo hipoplasia renal (%) com melhoria/ resolução espontânea
III	55	0
IV	40	5
V	20	0
Geral	42	2

Tabela 15 _ Comparação da taxa de resolução espontânea/ melhoria do RVU do grau III-V, em pacientes com rins de tamanho normal e com hipoplasia renal congénita, com RVU primário. Tabela adaptada de *Chang et al* (2009).

No entanto, alguns autores defendem que a hipoplasia renal constitui um sinal de prognóstico pobre para o RVU e que esta condição está associada a maiores graus de RVU, apresentando por isso uma taxa de resolução espontânea menor do que a de crianças com rins de dimensões normais (Chang et al, 2009).

H. Perspetivas Futuras

No que se refere à imagiologia, e todo o desconforto físico e psicológico que uma CUMS acarreta principalmente na população infantil, existe uma técnica promissora que consiste em um exame utilizando microondas, ainda em fase de estudo, em seria usada radiação de microondas, que provocaria aquecimento da urina na bexiga, sendo depois complementado com medição da temperatura nos rins (Snow e Taylor, 2010).

Tendo ainda em conta a segurança quanto às radiações, a técnica de baixo MI com agentes de contraste, vai ser provavelmente uma técnica de eleição no futuro, tendo um tempo de duração em média de 8,9 min com Levovist (sendo que a duração da ecografia usando Levovist era de 26-34min e a CUMS de 13-20 min) (Duran et al, 2009).

Estão a decorrer cada vez mais estudos que se destinam a desenvolver meios com o objetivo de aumentar a eficácia da técnica injeção endoscópica, um deles corresponde ao desenvolvimento de uma agulha guiada por fio metálico, que facilitaria o correto posicionamento da agulha (figura 29). Este utensílio cirúrgico permitiria um posicionamento da agulha no local intra ureterico exato através de um “fio guia”, assegurando igualmente uma profundidade de injeção ideal (Molitierno et al, 2008).

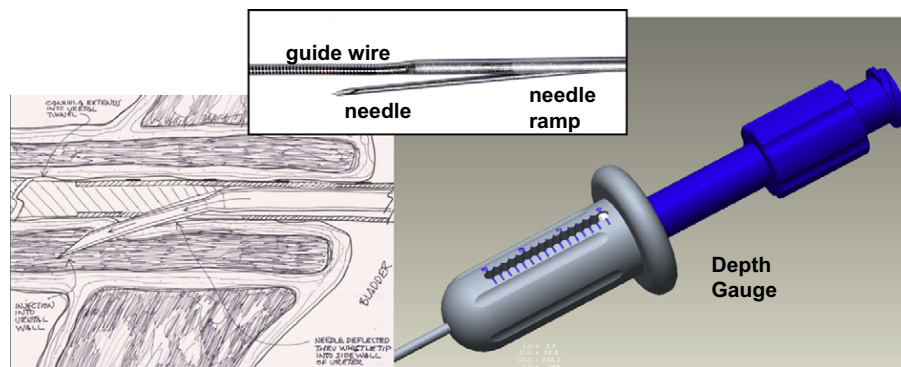


Figura 29 _ Protótipo de guia de agulha intra-luminal retráctil. Ao centro e superiormente: ilustração do cateter do guia de agulha com a rampa de agulha e fio guia. À esquerda: esboço da agulha a ser direccionada na parede uretérica. À direita: ilustração da peça que permite ao cirurgião controlar a profundidade desejada da injeção (em mm). Figura retirada de *Molitierno et al* (2008).

V. CONCLUSÕES

O RVU é uma anomalia urológica cuja evolução depende de diferentes fatores e assim o RVU é um problema distinto em cada paciente, ocasionando diferentes abordagens.

As implicações patológicas desta anomalia urológica são uma grande preocupação na abordagem desta condição e apesar de ser consensual que a sua associação com ITU tenha a potencialidade de ocasionar danos significativos para a função renal, existem algumas dúvidas relativamente à sua implicação na patologia renal, sem ITU prévia. Assim, é de consenso geral que esta condição merece tratamento precoce, de modo a evitar danos de gravidade maior.

Para o diagnóstico do RVU é indispensável a realização de exames imagiológicos tais como a ecografia de contraste, CUMS e exames de Medicina Nuclear. A ecografia de contraste é uma técnica de popularidade crescente devido ao seu grau de radiação e por ser uma técnica minimamente invasiva, no entanto esta apresenta um valor preditivo de RVU muito baixo em comparação à CUMS e técnicas de Medicina Nuclear. A CUMS é segundo alguns autores o *Gold-standard* do diagnóstico e classificação do RVU, no entanto segundo outros estudos, a cistografia rádio-nucleotídica apresenta maior grau de sensibilidade que esta. A CUMS é também o procedimento que mais desconforto provoca nas crianças e utiliza um grau de radiação mais elevado do que as outras técnicas, facto este que acarreta grande desvantagem em crianças. É de consenso geral que o cintigrama renal com DMSA é um exame de extrema importância no estudo de pielonefrites em crianças.

O tratamento do RVU tem sido alvo de muitas opiniões contraditórias. Se por um lado existem estudos com um parecer favorável à profilaxia antibiótica, apontando uma taxa de recorrência de ITU inferior ao tratamento, existem outros estudos que não registam valores significativos de eficácia do tratamento, havendo também muitos estudos que apontam um

maior número de resistências bacterianas decorrentes de fraca *compliance* ou das própria profilaxia antibiótica de baixa dose.

A cirurgia de reimplantação uretérica apresenta taxas de sucesso muito elevadas (em média superiores a 95%), no entanto apresenta os riscos que qualquer tipo de cirurgia acarreta, assim como um tempo de internamento de alguns dias. A cirurgia laparoscópica apresenta taxas de sucesso da mesma ordem da cirurgia aberta, e com menores taxas de complicações de pós-operatório, no entanto, a principal desvantagem desta técnica é a longa duração do procedimento.

O tratamento endoscópico é uma técnica promissora que tem evoluído a um ritmo elevadíssimo nos últimos anos, com diferentes materiais disponíveis, de entre os quais o DxAH é o mais utilizado. Esta técnica apresenta como principais vantagens curto tempo de internamento e menor taxa de complicações de pós-operatório.

Estas tecnologias emergentes com a promessa de menor morbidade, riscos aceitáveis e altas taxas de sucesso têm integrado recentemente a lista de opções de tratamento do RVU atualmente disponíveis. É imperioso que estas técnicas sejam comparados com os *goldstandards*, de modo a escolher sempre o tratamento mais adequado a cada situação.

VI. REFERÊNCIAS/ BIBLIOGRAFIA

- Alova I e Lottmann HB (2008) Vesicoureteral reflux and elimination disorders. *Archivos Espanoles de urologia* 61:218-228.
- Androulakakis PA, Stefanidis AA, Karamanolakis DK, Moutzouris V, Koussidis G. The long term outcome of bilateral Cohen ureteric reimplantation under a common submucosal tunnel. *BJU International* 2003; 91: 853 - -855.
- Batourina E, Tsai S, Lambert S, Sprenkle P, Viana R, Dutta S, Hensle T et al (2005) Apoptosis induced by vitamin A signaling is crucial for connecting the ureters to the bladder. *Nature Genetics* 37:1082-1089.
- Blumenthal I (2006) Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Post Graduate Medical Journal* 82:31-35.
- Bogaert G A, Slabbaert K (2012) Vesicoureteral Reflux. *European Urology Supplements* 11:16-24 .
- Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S (2010) The Swedish Reflux Trial in Children: III. Urinary Tract Infection Pattern. *The Journal of Urology* 184:286-291.
- Brandstrom P, Jodal U, Sillén U, Hansson S (2011) The Swedish reflux trial: Review of a randomized, controlled trial in children with dilating vesicoureteral reflux. *Journal of Pediatric Urology* 7:594-600.
- Brandstrom P, Nevés T, Sixt Rune, Stokland E, Jodal U, Hansson S (2010) The Swedish Reflux Trial in Children: IV. Renal Damage. *The Journal of Urology* 184:292-297.

- Buckley O, Geoghegan T, O'Brien J, Torreggiani C W (2007) Vesicoureteric reflux in the adult. *The British Journal of Radiology* 80:392-400.
- Capozza N, Caione P (2007) Vesicoureteral reflux: surgical and endoscopic treatment. *Pediatric Nephrology* 22:1261-1265.
- Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P (2003) Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parental preference. *Paediatric Urology* 92:285-288.
- 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.
- Cardoso A, Aguiar A, Correia T, Soares R, Cerqueira M, Xambre L, et al (2007) Eficácia do tratamento cirúrgico do refluxo vesico-ureteral na população pediátrica. *Acta Urológica* 3:45-53
- Casale P, Patel RP and Kolon TF: Nerve sparing robotic extravesical ureteral reimplantation. *J Urol* 2008; **179**: 1987.
- Chang HS, Kim KS, Chung IS (2009) Congenital Small Kidney Can Be an Indicator of Surgical Treatment in Children With Primary Vesicoureteral Reflux. *Pediatric Urology* 74:588-591.
- Cheng C, Tsai M, Huang Y, Su L, Tsau Y, Lin C et al (2008) Antibiotic Resistance Patterns of Community-Acquired Urinary Tract Infections in Children With Vesicoureteral Reflux Receiving Prophylactic Antibiotic Therapy. *Pediatrics* 122-1212-1217.
- Chertin B, Kocherov S (2010) Long-term results of endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with different tissue-augmentating substances. *Journal of Pediatric Urology* 6:251-256.

- Chertin B, Puri P (2002) Endoscopic management of vesicoureteral reflux: does it stand the test of time? *European Urology* 42:598-606.
- Chertin B, Puri P. (2003) Familial vesicoureteral reflux. *J Urol* 169:1804–1808.
- Coleman R (2011) Early management and long-term outcomes in primary vesicoureteric reflux. *British Journal of Urology International* 108:3-8.
- Cussen LJ (1967) Dimensions of the normal ureter in infancy and childhood. *Invest Urol* 5:164–178.
- Darge K (2008) Voiding urosonography with ultrasound contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. I. Procedure. *Pediatric Radiology* 38:40-53.
- Darge K (2010) Voiding urosonography with US contrast agent for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children: an update. *Pediatric Radiology* 40:956-962.
- Darge K, Troeger J (2002) Vesicoureteral reflux grading in contrast-enhanced voiding urosonography. *Eur J Radiol* 43:122-128.
- De Castro R, Hubert KC, Palmer JS (2011) Retrograde ureteral access after cross-trigonal ureteral reimplantation: A straightforward technique. *Journal of Pediatric Urology* 7: 57-60.
- Ditchfield MR, De Campo JF, Cook DJ, et al (1994) Vesicoureteral reflux: an accurate predictor of acute pyelonephritis in childhood urinary tract infection? *Radiology* 190:413-415
- Duran C, Valera A, Alguersuari A et al (2009) Voiding urosonography: the study of the urethra is no longer a limitation of the technique. *Pediatr Radiol* 39:124–131.
- Elder JS, Shah MB, Batiste LR, Eaddy M (2007) Part 3: endoscopic injection versus

antibiotic prophylaxis in the reduction of urinary tract infections in patients with vesicoureteral reflux. *Curr Med Res Opin* 23:15-20.

- Eryildirim B, Tarhan F, Kuyumcuoglu U, Erbay E, Faydaci G (2007) Endoscopic subureteral injection treatment with calcium hydroxylapatite in primary vesicoureteral reflux. *International Urology and Nephrology* 39:417-420.
- European Association of Urology and European Society of Paediatric Urology. EAU guidelines on paediatric Urology. Capítulo 14: Vesicoureteral Reflux in Children, 43-53. update March 2011.
- Farhat W, McLorie G, Geary D *et al* (2000). The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J Urol* 164:1057-60.
- Frey P, Lutz N, Jenny P, Herzog B. Endoscopic subureteral collagen injection for the treatment of vesicoureteral reflux in infants and children. *J Urol*. 1995 154:804–807.
- Garat JM, Gonsálbez R (1987) *Urologia Pediátrica*. Capítulo de refluxo vesicoureterico (pag 271-283) Salvat editors S.A. Mallorca, 47- Barcelona.
- Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L (2006) Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 117:626.
- Hannula A, Venhola M, Renko M, Pokka T, Huttunen NP, Uhari M (2010) Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 25: 1463–9
- Hensle TW, Grogg AL, Eaddy M (2007) Pediatric vesicoureteric reflux: treatment patterns and outcomes. *Nature Clinical Practice_ Urology* 4:462-463.
- Herd DW. Anxiety in children undergoing VCUG: sedation or no sedation? (2008)

Adv Urol 2008:498614.

- Hinchliffe SA, Chan YF, Jones H, et al. Renal hypoplasia and postnatally acquired cortical loss in children with vesicoureteral reflux (1992) *Pediatr Nephrol.* 6:439-444.
- Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC (2004) The modified STING Procedure to Correct Vesicoureteral Reflux: Improved Results With Submucosal Implantation Within The Intramural Ureter. *The Journal of Urology* 171:2413-2416.
- Kobelt G, Canning DA, Hensle TW (2003) The cost effectiveness of endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* 169:1480–1485.
- Lendvay T: Robotic-assisted laparoscopic management of vesicoureteral reflux. *Adv Urol* 2008; 732942.
- Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, Bouissou F, Fernandez-Lopez A, Smolkin V et al (2011) Procalcitonin is a Predictor for High-Grade Vesicoureteral Reflux in Children: Meta-Analysis of Individual Patient Data. *The Journal of Pediatrics* 159:644-651.
- Lim R (2009) Vesicoureteral Reflux and Urinary Tract Infection: Evolving Practices and Current Controversies in Pediatric Imaging. *American Journal of Roentgenology* 192: 1197-1208.
- Lim R (2009) Vesicoureteral Reflux and Urinary Tract Infection: Evolving Practices and Current Controversies in Pediatric Imaging. *American Journal of Roentgenology* 192:1197-1208.
- Lipsky H, Wuernschimmel E. Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with collagen. Five years experience. *Br J Urol.* 1993;72:965–8.

- Mak RH, Kuo HJ (2003) Primary ureteral reflux: emerging insights from molecular and genetic studies. *Curr Opin Pediatr* 15:181–5.
- Marchini GS, Hong YW, Minnilo BJ, Diamond DA, Houck CS, Meier PM et al (2011) Robotic Assisted Laparoscopic Ureteral Reimplantation in Children: Case Matched Comparative Study With Open Surgical Approach. *The Journal of Urology* 185:1870-1875.
- Mathews R, Carpenter M, Chesney R, Hoberman A, Keren R, Matoo T et al (2009) Controversies in the management of vesicoureteral reflux: The rationale for the RIVUR study. *Journal of Pediatric Urology* 5:336-341.
- Mathews R, Carpenter M, Chesney R, Hoberman A, Keren R, Matoo T et al (2009) Controversies in the management of vesicoureteral reflux: The rationale for the RIVUR study. *Journal of Pediatric Urology* 5:336-341.
- Mattoo TK (2011) Vesicoureteral Reflux and Reflux Nephropathy. *Advances in Chronic Kidney Disease* 18:348-354.
- McLaren CJ, Simpson ET (2001) Direct comparison of radiology and nuclear medicine cystograms in young infants with vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 87:93-97
- 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, 45
- Menezes MN, Puri P (2007) The role of Endoscopic Treatment in the Management of Grade V Primary Vesicoureteral Reflux. *Pediatric Urology* 52:1505-1510.
- Moliterno JA, Scherz HC, Kirsch AJ (2008) Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using dextranomer hyaluronic acid copolymer. *Journal of Pediatric Urology*

4:221-228.

- Moorthy I, Easty M, McHugh K, Ridout D, Miassoni L, Gordon I (2005) The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection. *Arch Dis Child* 90:733–736
- Novljan G, Levart TK, Kljucsevsek D, Kening A, Kenda RB (2010) Ultrasound Detection of Vesicoureteral Reflux in Children. *The Journal of Urology* 184:319-324.
- O'Donnell B (2004) Reflections on Reflux. *The Journal of Urology* 172:1635-1636
- Oberson C, Boubaker A, Ramseyer P, Meyrat BJ, Frey P (2007) Endoscopic and surgical treatment of vesicoureteral reflux in children. *Swiss Medical Weekly* 137:471-475.
- Ogan K, Pohl HG, Carlson D, Belman AB, Rushton HG (2001) Parental Preferences in the Management of vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*. 166:240-243.
- Oswald J, Brenner E, Schwentner Ch, Deibl M, Bartsch G, Fritsch H, et al. The intravesical ureter in children with vesicoureteral reflux e a morphological and immunohisto- chemical characterisation. *J Urol* 2003;170:2423e7.
- Paquin AJ. Ureterovesical anastomosis. The description and evaluation of a technique. *J Urol* 1959;82:573e83.
- Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L et al (2008) Is Antibiotic Prophylaxis in Children With Vesicoureteral Reflux Effective in Preventing Pyelonephritis an Renal Scars? A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* 121:1489-1494.
- Peters C e Rushton HG (2010) Vesicoureteral Reflux Associated Renal Damage:

Congenital Reflux Nephropathy and Acquired Renal Scarring. *Pediatric Urology* 184:265-273.

- Peters CA: Robotically assisted surgery in pediatric urology. *Urol Clin North Am* 2004; 31: 743.
- Piaggio G, Degl'Innocenti ML, Tomà P et al (2003) Cystosonography and voiding cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 18:18-22.
- Puri P, Pirker M, Mohanan N, Dawrant M, Dass L, Colhoun E (2006) Subureteral Dextranomer/Hyaluronic Acid Injection as First Line Treatment in the Management of High Grade Vesicoureteral Reflux. *J Urol* 176 : 1856-1860
- Radmayr C, Fritsch H, Schwentner C, Lunacek A, Deibl M, Bartsch G, et al (2005) Fetal development of the vesico-ureteric junction, and immunohistochemistry of the ends of refluxing ureters. *J Pediatr Urol* 1:53-59.
- Ransley PG, Risdon RA (1975) Renal papillary morphology in infants and young children. *Urol Res* 3:111-113
- Riedmiller H, Gerharz EW (2008) Surgical Atlas. Antireflux surgery: Lich-Gregoir extravesical ureteric tunneling. *British Journal of Urology* 101:1467-1482.
- Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008;179:674.
- Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD (2008) Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children With Low Grade Vesicoureteral Reflux: Result From a Prospective

Randomized Study. *The Journal of Urology* 179:674-679.

- Schwab CW, Wu H-Y, Selman H, Smith GHH, Snyder III HM, Canning DA. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. *J Urol* 2002;168:2594-9.
- Scoog SJ, Peters CA, Arant BS et al (2010) Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/ Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol* 184:1145-1151.
- Shafik A (1997) Study of the effect of external urethral sphincter contraction on the mechanical activity of the ureter- ovesical junction and urinary bladder: recognition of the sphinctero-ureterovesical reflex. *Urology* 6:949-952.
- Simforoosh N, Nadjafi-Semnani M, Shahrokhi S (2007) Extraperitoneal Laparoscopic Trigonoplasty for Treatment of Vesicoureteral Reflux: Novel Technique Duplicating its Open Counterpart. *The Journal of Urology* 177:321-324.
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum pro- calcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39: 206-17.
- Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child* 2005 Aug;90(8):853-8.
- Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG et al (2001) Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 357:1329-1333.

- Snow BW, Taylor MB (2010) Non-invasive vesicouretral reflux imaging. *Journal of Pediatric Urology* 6: 543-549.
- Spinazzi A (2001) Emerging clinical applications for contrast-enhanced ultrasonography. *Eur Radiol* 11:E7-E12.
- Stenberg A, Lakgren G (2007) Treatment of vesicoureteral reflux in children using stabilized non-animal hyaluronic acid/dextranomer gel (NASHA/DX): a long-term observational study. *Journal of Pediatric Urology* 3:80-85.
- Tanagho EA, Guthrie TH, Lyon RP. The intravesical ureter in primary reflux. *J Urol* 1969;101:824e32.
- Tarkan T, Tinary I, Temiz Y, Simsek F (2007) Long-term results of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with the sub-ureteric injection of calcium hydroxyapatite. *International Urology and Nephrology* 39:1011-1014.
- Ural Z, Ulman I, Avanoglu A (2008) Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *The Journal of Urology* 179:1564-1567
- Valla JS, Steyaert H, Griffin SJ, Lauron J, Fragoso AC, Arnaud P et al (2009) Transvesicoscopic Cohen ureteric reimplantation for vesicoureteral reflux in children: A single-centre 5-year experience. *Journal of Pediatric Urology* 5:466-471.
- Velikonja NK, Coer A, Goresek M, Knezevic M, Kmetec A (2008) Tissue formatting following implantation of cultured elastic chondrocytes for treatment of vesicoureteral reflux. *Nephrology Dialysis Transplantation* 23:764-766.
- Venhola M, Hannula A, Huttunen NP, Renko M, Pokka T, Uhari M. Occurrence of vesicoureteral reflux in children. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1875–8.

- Ward LW (2006) Patient dose reduction during voiding cystourethrography. *Pediatric Radiology* 36:168-172.
- Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC (2008) Vesicoureteral reflux. *Journal of the American Society of Nephrology* 19:847-862.
- World Health Organization (online January 2002) Fact Sheet No. 194. [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/print.html>] (accessed 14 November 2005)
- Yeung CK, Sihoe JD, Borzi PA (2005) Endoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation under carbon dioxide bladder insufflation: a novel technique. *J Endourol* 19:295–299.
- Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JDY, Sit FKY (2006) Renal and Bladder Status at Diagnosis as Predictive Factors for the Outcome of Primary Vesicoureteric Reflux in Children. *The Journal of Urology* 176:1152-1157.
- Zarzuelo E. Tratamiento del reflujo vesico-ureteral primario en la infancia: comparación de dos revisiones sistemáticas. *Actas Urol Esp* 2005; 29 (2): 138 – 162.
- Zimbaro G, Ascenti G, Visalli C, Bottari A, Zimbaro F; Martino N et al (2007) Contrast-enhanced ultrasonography (voiding urosonography) of vesicoureteral reflux: state of the art. *Radiol med* 112:1211-1224.

VII. ANEXOS

A. Anexo 1 – Normas editoriais para autores de *The Journal of Urology*

Information for Authors

The Journal of Urology® contains 4 sections: Adult Urology, Pediatric Urology, Investigative Urology and Urological Survey. Rapid Communications are welcomed. **The Adult and Pediatric Urology Sections (original articles)** usually do not publish laboratory animal studies. **The Investigative Urology Section (research articles)** does not publish clinically oriented articles, and does not require prior approval for Review Articles. Unsolicited material is not accepted for **Urological Survey**.

All communications concerning editorial matters should be sent to:

The Journal of Urology®
Publications Department
American Urological Association
1000 Corporate Boulevard
Linthicum, MD 21090
Telephone (410) 689-3922, FAX (410) 689-3906
e-mail: publications@auanet.org

MANUSCRIPT SUBMISSION. Authors must submit their manuscripts through the Web-based tracking system at <https://www.editorialmanager.com/ju>. The site contains instructions and advice on how to use the system, guidance on the creation/scanning and saving of electronic art, and supporting documentation. In addition to allowing authors to submit manuscripts on the Web, the site allows authors to follow the progression of their manuscript through the peer review process. Authors are asked **NOT** to mail hard copies of the manuscript to the editorial office. They may, however, mail to the editorial office any material that cannot be submitted electronically.

For potentially acceptable manuscripts, the period between receipt of all reviews and when an editorial decision is made is usually longer.

AUTHOR'S RESPONSIBILITY. Manuscripts must be accompanied by a cover letter, an AUA Disclosure Form and an Author Submission Requirement Form (see last page) signed by all authors. The letter should include the complete address, telephone number, FAX number and e-mail address of the designated corresponding author as well as the names of potential reviewers. The corresponding author is responsible for indicating the source of extra-institutional funding, in particular that provided by commercial sources, internal review board approval of study, accuracy of the references and all statements made in their work, including changes made by the copy editor.

Manuscripts submitted without all signatures on all statements will be returned to the authors immediately. Electronic signatures are acceptable.

Authors are expected to submit complete and correct manuscripts. Due to the large number of high quality articles being submitted and to avoid significant delay in publication, the Editors find it necessary to insist that the length of manuscripts, and number of references and illustrations conform to the requirements indicated herein. No paper will be reviewed until these requirements are met. Published manuscripts become the sole property of *The Journal of Urology*® and copyright will be taken out in the name of the American Urological Association Education and Research, Inc.

All accepted NIH funded articles must be directly deposited to PubMed Central by the authors of the article for public access 12 months after the publication date.

PAGE PROOFS AND CORRECTIONS. The corresponding author will receive electronic page proofs to check the typeset article before publication. Portable document format (PDF) files of the typeset pages and support documents (eg, reprint order form) will be sent to the corresponding author by e-mail. Complete instructions will be provided with the e-mail for downloading and printing the files and for faxing the corrected page proofs to the editorial office.

It is the author's responsibility to ensure that there are no errors in the proofs. Changes that have been made to conform to journal style will stand if they do not alter the author's meaning. Only the most critical changes to the accuracy of the content will be made. Changes that are stylistic or are a reworking of previously accepted material will be disallowed. The editorial office reserves the right to disallow extensive alterations. Authors may be charged for alterations to the proofs beyond those required to correct errors or to answer queries. Proofs must be checked carefully and corrections faxed within 24 to 48 hours of receipt, as requested in the cover letter accompanying the page proofs.

Rapid Review Manuscripts that contain important and timely information will be reviewed by 2 consultants and the editors within 72 hours of

receipt, and authors will be notified of the disposition immediately thereafter. **The authors must indicate in their submittal letter why they believe their manuscript warrants rapid review.** A \$250 processing fee should be forwarded with the manuscript at the time of submission. Checks should be made payable to the American Urological Association. If the editors decide that the paper does not warrant rapid review, the fee will be returned to the authors, and they may elect to have the manuscript continue through the standard review process. Payment for rapid review guarantees only an expedited review and not acceptance.

Original and Research Articles should be arranged as follows: Title Page, Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, References, Tables, Legends. The title page should contain a concise, descriptive title, the names and affiliations of all authors, and a brief descriptive runninghead not to exceed 50 characters. One to five key words should be typed at the bottom of the title page. These words should be identical to the medical subject headings (MeSH) that appear in the Index Medicus of the National Library of Medicine. The abstract should not exceed 250 words and must conform to the following style: Purpose, Materials and Methods, Results and Conclusions.

References should not exceed 30 readily available citations for all articles (except Review Articles). Self-citations should be kept to a minimum. References should be cited by superscript numbers as they appear in the text, and they should not be alphabetized. References should include the names and initials of the first 3 authors, the complete title, the abbreviated journal name according to the Index Medicus of the National Library of Medicine, the volume, the beginning page number and the year. References to book chapters should include names and initials of the first 3 chapter authors, chapter title, book title and edition, names and initials of the first 3 book editors, city of publisher, publisher, volume number, chapter number, page range and year. In addition to the above, references to electronic publications should include type of medium, availability statement and date of accession. The statistical methods should be indicated and referenced. Enough information should be presented to allow an independent critical assessment of the data.

Digital illustrations and tables should be kept to a necessary minimum and their information should not be duplicated in the text. No more than 10 illustrations should accompany the manuscript for clinical articles. Magnifications for photomicrographs should be supplied and graphs should be labeled clearly. Reference to illustrations, numbered with Arabic numerals, must be provided in the text. Blurry or unrecognizable illustrations are not acceptable. Visit <http://rapidinspector.cadmus.com/zww> for detailed instructions for digital art. The use of color is encouraged at no charge to the authors.

Tables should be numbered and referred to in the text. In general, they should present summarized rather than individual raw data. Due to page constraints caused by the large number of high quality manuscripts being submitted to *The Journal of Urology*, the editors find it necessary to offer publishing alternatives. Therefore, authors may be requested to post tables as supplementary material on their institution's website at no charge or on The Journal website at a per page rate of \$79. Authors may also elect to print their tables with the article at a per page rate of \$236.

Letters to the Editor should be useful to urological practitioners. The length should not exceed 500 words. Only Letters concerning articles published in the Journal within the last year are considered.

Review Articles should not be submitted without prior approval. Queries for these articles should be accompanied by a detailed outline of the proposed article, an abstract not to exceed 750 words and an estimate of the length of the manuscript to be submitted. The format is the same as that of an Original Article.

Special Articles are scientific reports of original clinical research and state-of-the-art topics, and are designated as such by the Editors. The format is the same as that of an Original Article.

Opposing Views are submitted by invitation only.

Video Clips may be submitted for posting on The Journal web site. They are subject to peer review. Video files must be compressed to the smallest possible size that still allows for high resolution and quality presentation. The size of each clip should not exceed 10MB. File size limitation is intended to ensure that end-users are able to download and view files in a reasonable time frame. If files exceed the specified size limitation, they will not be posted to the web site and returned to the author for resubmission. For complete instructions e-mail: publications@auanet.org.