

Urologia  
Fundamental

CAPÍTULO  
41

Refluxo  
Vesicoureteral

Miguel Zerati Filho  
Adriano Almeida Calado

## INTRODUÇÃO

Refluxo vesicoureteral (RVU) é o fluxo retrógrado de urina da bexiga ao trato urinário superior, geralmente congênito e relacionado ao desenvolvimento embriológico, podendo ser também uma condição adquirida ou secundária. Refluxo urinário facilita a ascensão de bactérias aos rins, predispondo dessa forma a ocorrência de infecções (pielonefrites). Resposta imunoinflamatória causada pela infecção pielonefrítica pode resultar em lesão renal e formação de cicatrizes, situação denominada nefropatia de refluxo.

Incidência do RVU em crianças saudáveis é extremamente baixa, variando de 0,3 a 1,8%. Por outro lado, quando estudamos grupos de crianças com infecção do trato urinário (ITU), a prevalência de RVU é de aproximadamente 30%, variando de 25 a 40%. Refluxo familiar é comum, presente em 26 a 46% dos irmãos assintomáticos.

RVU é uma das patologias mais importantes da infância e, quando não tratada adequadamente, tem alta morbidade e pode resultar em lesão renal com consequente hipertensão arterial e insuficiência renal crônica (IRC).

## ETIOLOGIA

RVU pode ser classificado em primário e secundário. O primário refere-se à anomalia congênita da junção ureterovesical e o secundário seria decorrente de obstrução

funcional (bexiga neurogênica) ou anatômica (válvula de uretra posterior) do trato urinário inferior ou de patologias que descompensem a junção ureterovesical, como ureterocele.

## CLASSIFICAÇÃO

Uretrocistografia miccional (UCM) ainda é o principal exame complementar no diagnóstico e na classificação do RVU. A classificação proposta pelo *International Reflux Study Committee* é aceita universalmente como padrão-ouro (Figura 1) e a gravidade do refluxo é determinada em graus de I a V.

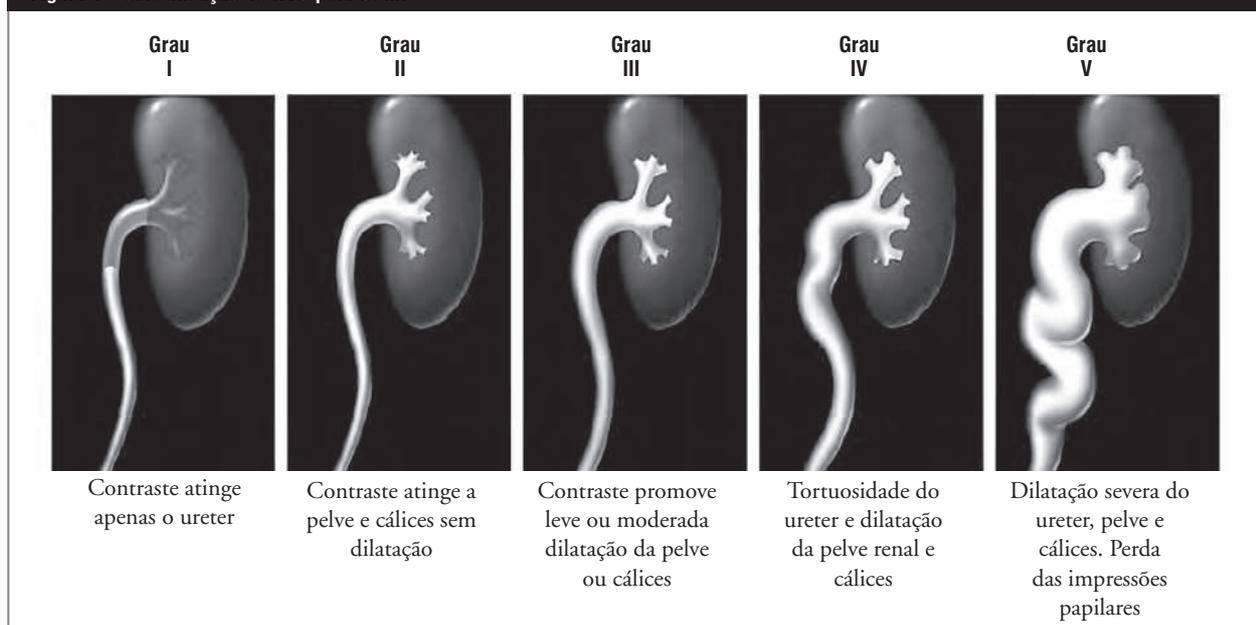
## DIAGNÓSTICO

Apresentação clínica mais comum em crianças com RVU é na forma de ITU, que pode ou não ser acompanhada de febre, cuja constatação se faz por meio do exame de urina I e de urocultura.

Ultimamente, houve aumento no número de pacientes diagnosticado a partir de investigação neonatal. Uma revisão sistemática recente mostrou que RVU pode ser a causa primária de hidronefrose antenatal em 15% dos casos.

Na última década, foram consideráveis a evolução e a modificação nas indicações dos exames complementares para diagnóstico de RVU. Questionamentos sobre o real papel dos antibióticos na profilaxia das infecções urinárias

Figura 1 – Classificação de RVU pela UCM.



em crianças portadoras de RVU e identificação de novos fatores relacionados com recorrência das infecções urinárias (como constipação e disfunção vesicouretral) tem determinado uma abordagem mais conservadora no diagnóstico e no tratamento de RVU.

Didaticamente, podemos dividir as principais indicações atuais para investigação do RVU em três grupos: crianças portadoras de ITU, irmãos assintomáticos e hidronefrose antenatal.

A Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda a realização de UCM para todas as crianças com idade entre dois meses e dois anos após o primeiro episódio de ITU febril. Para crianças acima de dois anos, fatores como idade de ocorrência da ITU, sexo, febre e recorrência devem ser considerados antes da solicitação de UCM. Qualquer criança do sexo masculino com infecção urinária febril documentada deve realizar UCM.

Pesquisa sobre refluxo em crianças assintomáticas com irmãos portadores de RVU baseia-se no fato de RVU ser a alteração hereditária mais comum no trato urinário. Apresenta herança de padrão dominante com expressão parcial. Gêmeos monozigóticos têm mais risco que dizigóticos. Hollowell e Greenfield (2002), em estudo que analisou 1.768 irmãos assintomáticos, mostraram incidência média de 32% de RVU e aproximadamente dois terços desses pacientes tinham RVU de baixo grau (graus I e II). A recomendação atual é que se realize cistografia radioisotópica ou cistografia ultrassonográfica em irmãos assintomáticos abaixo da idade de controle miccional, e ultrassonografia (US) convencional para crianças de maior idade como avaliação inicial. Caso a US mostre alguma anormalidade sugestiva de lesão renal cortical, fica formalmente indicada a realização de UCM. Para pacientes sintomáticos, os critérios de indicação seguem a regra apresentada no tópico anterior.

Pesquisa sobre RVU na hidronefrose antenatal baseia-se na possibilidade de dilatação renal decorrer do fluxo retrógrado de urina aos rins. Van Eerde et al. (2007) realizaram uma metanálise para revisar o valor da hidronefrose antenatal na ocorrência de RVU pós-natal. Dentre os 1.178 casos analisados, sua prevalência foi de 14,9%. Alguns estudos sugerem que refluxo diagnosticado a partir de hidronefrose antenatal tem taxa de resolução espontânea mais elevada quando comparada a casos descobertos após ITU. Consenso atual é a realização de US pós-natal para avaliação de hidronefrose e de parênquima renal. Se não houver alteração no tamanho renal ou na anormalidade

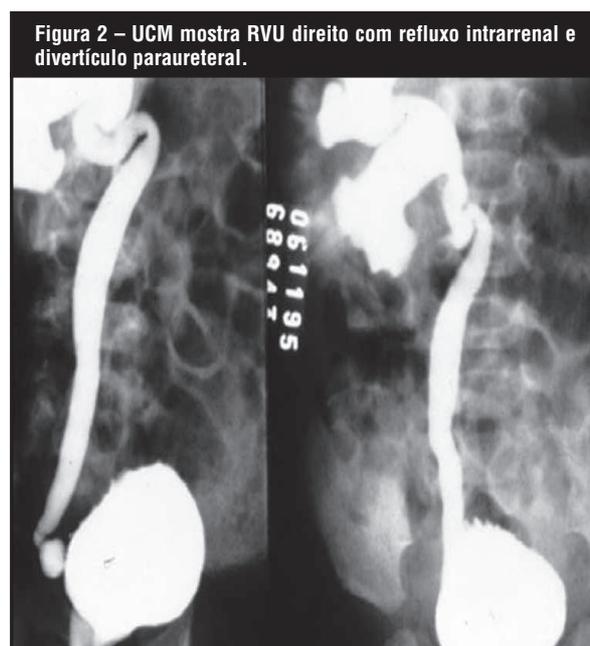
parenquimatosa, indica-se UCM apenas se a hidronefrose antenatal for de grau elevado (grau 3 ou 4 pela escala da Sociedade de Urologia Fetal), bilateral ou se houver dilatação ureteral associada.

Métodos de imagem realizados na avaliação de RVU dividem-se entre os que objetivam diagnosticar RVU e aqueles que avaliam o trato urinário superior na busca de cicatrizes renais. Exames complementares também permitem diagnosticar outras anomalias associadas. Dentre as mais frequentes, podemos destacar duplicidade ureteral completa e obstrução da junção ureteropéllica (JUP).

O exame ideal para diagnóstico de RVU deveria ser isento de radiação, não necessitar de cateterização uretral ou de sedação, ter baixo custo e alta acurácia e permitir detalhamento anatômico. Analisando esses requisitos, é fácil constatar que nenhum dos exames atualmente disponíveis preenche todos os parâmetros. A seguir, apresentaremos os tradicionais métodos para diagnóstico de RVU – UCM e cistografia radioisotópica – e abordaremos alguns métodos alternativos descritos na literatura.

## URETROCISTOGRAFIA MICCIONAL (UCM)

UCM utiliza iodo como meio de contraste e permite a classificação de RVU e a avaliação da anatomia vesical e uretral (Figura 2). Como refluxo pode ser um fenômeno



intermitente, principalmente em pacientes sem dilatação ureteral, o exame deve ser sempre realizado com acompanhamento fluoroscópico, sendo aconselhável pelo menos três enchimentos vesicais, antes de excluir o diagnóstico de RVU.

Do ponto de vista prático, esse exame deve ser realizado fora do período infeccioso, em vigência de profilaxia antimicrobiana. A principal crítica à UCM relaciona-se à exposição da criança à radiação ionizante. Tareen et al. (2006) mostraram que a dose de radiação durante fluoroscopia de três minutos aproxima-se da mesma quantidade de radiação de duas tomografias computadorizadas de pelve com contraste, uma e meia tomografia abdominal total sem contraste, 60 raio-x simples de abdome, 600 cistografias radioisotópicas ou dez anos de radiação indireta ocupacional.

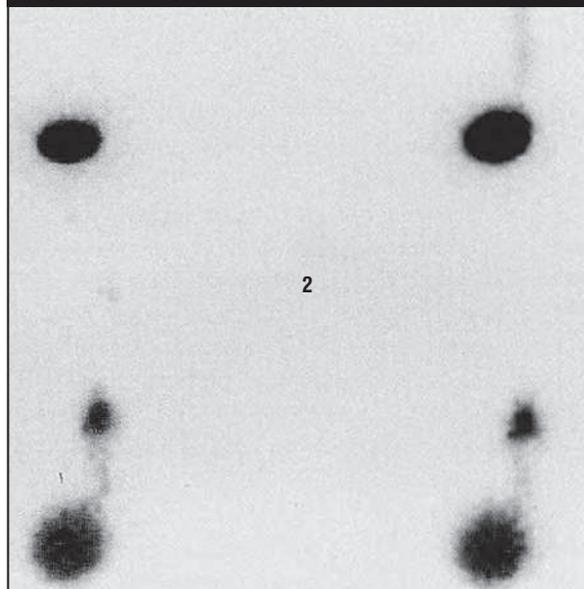
Por outro lado, definitivamente, a principal vantagem da uretrocistografia sobre a cistografia radioisotópica relaciona-se com o detalhamento anatômico oferecido pela UCM. Além disso, o sistema de graduação vigente de RVU baseia-se na uretrocistografia e a maioria dos centros de pesquisa utiliza essas informações para estabelecer condutas. Portanto, UCM ainda é o principal exame para diagnóstico e para avaliação inicial de RVU.

### CISTOGRAFIA RADIOISOTÓPICA DIRETA E INDIRETA

Cistografia radioisotópica pode substituir a radiológica para diagnóstico ou no acompanhamento de pacientes com RVU. Nesse método, infunde-se um traçador radioisotópico (geralmente ácido dietiltri-aminopentacético [DTPA]) pela uretra e obtêm-se as imagens durante enchimento e esvaziamento vesical através de uma gama câmara.

As vantagens do método radioisotópico são menor exposição à radiação e manutenção da sensibilidade e da especificidade no diagnóstico, semelhantes à UCM. Porém, como mencionado anteriormente, sua desvantagem está na pouca definição de imagem, não permitindo avaliação anatômica da bexiga e da uretra ou mesmo classificação adequada de RVU (Figura 3). Esse é método de escolha durante acompanhamento clínico ou na avaliação após tratamento cirúrgico. Cistografia radioisotópica indireta oferece o atrativo da possibilidade de diagnóstico de RVU sem necessidade de cateterização uretral, mas estudos mostram que a taxa

Figura 3 – Cistografia radioisotópica mostra RVU.



de exames falso-negativos é considerável, por isso esse exame não teve grande aceitação na prática clínica diária.

Outras técnicas de exame vêm sendo desenvolvidas na tentativa de reduzir a morbidade dos exames tradicionais (UCM e cistografia radioisotópica direta) no diagnóstico de RVU. Na tentativa de solucionar o problema da radiação, foi proposto o uso de albumina sonificada intravesical para estudo ultrassonográfico. Uma revisão recente de estudos empregando US para diagnóstico de RVU mostrou acurácia entre 78 a 96%. Ausência de radiação e possibilidade concomitante de avaliação do trato urinário superior tornou esse método bastante atrativo. Outra vantagem potencial da US na avaliação do refluxo é a possibilidade de graduar o RVU de maneira similar à UCM, possibilitando concordância de 75% entre os exames ultrassonográfico e radiológico. As principais desvantagens residem no alto custo do material de contraste, no tempo de exame prolongado, na avaliação anatômica inadequada particularmente da uretra e no fato de seus resultados serem operadores dependentes.

Cistografia por meio de ressonância magnética (RM) também tem sido proposta como alternativa isenta de exposição à radiação. Outra vantagem desse método seria a obtenção detalhada de imagens do parênquima renal. Takazakura et al. (2007) mostraram sensibilidade de 90% e especificidade de 96% da ressonância quando comparada à uretrocistografia convencional radiológica. Outras desvantagens desse método incluem alto custo e necessidade de sedação ou de anestesia.

Por fim, em relação ao diagnóstico de RVU, devemos comentar sobre um método proposto recentemente e que tem gerado controvérsias: o PIC cystogram (cistografia por instilação de contraste diretamente no meato ureteral). Proposto inicialmente em 2003 por Rubens-tein et al., foi indicado para crianças com infecção urinária febril e UCM normal. O exame é realizado por meio de cistoscopia, posicionamento-se o cistoscópio próximo aos meatos ureterais e de instilação de contraste por gravidade na altura de um metro. O argumento de que essa técnica poderia induzir o aparecimento de RVU foi rebatida utilizando-se um grupo-controle de crianças sem infecção urinária, cujos exames mostraram ausência de RVU. Por outro lado, em todas as crianças portadoras de ITU febril e que haviam apresentado UCM normal, exame direto (PIC cystogram) mostrou RVU. Um estudo multicêntrico mostrou RVU em 82% das crianças que haviam apresentado ITU febril e UCM normal. Os autores ressaltam que, antes de tornar esse método rotineiro, existe a necessidade de novos estudos prospectivos para determinar sua real indicação.

## ULTRASSONOGRAFIA DO TRATO URINÁRIO SUPERIOR

US é de suma importância na avaliação renal, substituindo a urografia excretora como método inicial de avaliação do trato urinário superior nos pacientes portadores de RVU, mas ainda que esteja normal, não afasta o diagnóstico de RVU.

Quando realizada por radiologista experiente, permite obter informações importantes como tamanho renal, hidronefrose, alteração da ecogenicidade e áreas de adelgaçamento do parênquima renal. Além disso, permite avaliar anormalidades ureterais e vesicais. Para detecção de cicatrizes renais, US tem baixa acurácia, principalmente em pequenas lesões focais. Calado et al. (2002) mostraram sensibilidade de 66,6% e especificidade de 84,6% da US na detecção de cicatrizes renais em pacientes portadores de RVU, quando comparada com cintilografia renal com DMSA.

## CINTILOGRAFIA RENAL

Estudo cintilográfico com ácido dimercaptosucínico (DMSA), além de avaliar a função tubular, mostra a arquitetura renal, permitindo identificação de

cicatrizes renais (Figura 4). Áreas de hipocaptação do radioisótopo, em geral nos polos (cicatriz focal), também podem estar distribuídas por todo o rim (cicatriz generalizada). Quando a área de cicatriz é extensa e há comprometimento bilateral, a função renal global pode ficar comprometida. Todos os pacientes com história de infecção urinária febril prévia ou com alterações na US devem ser submetidos a avaliação com DMSA. Nos casos de novos episódios de infecção urinária durante o tratamento, é prudente repetir esse exame para verificar a evolução das cicatrizes renais.

Figura 4 – Cintilografia renal estática (DMSA) evidencia cicatrizes renais.



## OUTROS EXAMES

Atualmente, urografia excretora tem papel limitado na avaliação e no acompanhamento de pacientes portadores de RVU. Outro exame que não faz parte da avaliação rotineira desses pacientes é a cistoscopia. Estudo urodinâmico pode ser utilizado em crianças com suspeita de refluxo secundário por válvula de uretra posterior, bexiga neurogênica e disfunção miccional grave.

## NOVAS ABORDAGENS

Recentemente, alguns autores propuseram novo algoritmo para diagnóstico de RVU denominado *top-down approach*. Nessa abordagem, uma criança com sinais e sintomas sugestivos de pielonefrite aguda (infecção urinária febril) deve realizar DMSA, como exame inicial, para confirmar acometimento renal.

Uma vez que se confirmem sinais de inflamação renal no DMSA, ela seria então submetida a UCM.

A ideia desse novo algoritmo é promover uma abordagem mais seletiva de crianças que sofrem a primeira infecção urinária febril, ao contrário do classicamente preconizado pela AAP. Mesmo que a criança tenha RVU, ele seria inofensivo, pois não altera o DMSA e a UCM passaria ser indicada num segundo episódio de ITU. Dessa forma, cerca de 50% de UCM normais seriam evitadas.

## TRATAMENTO

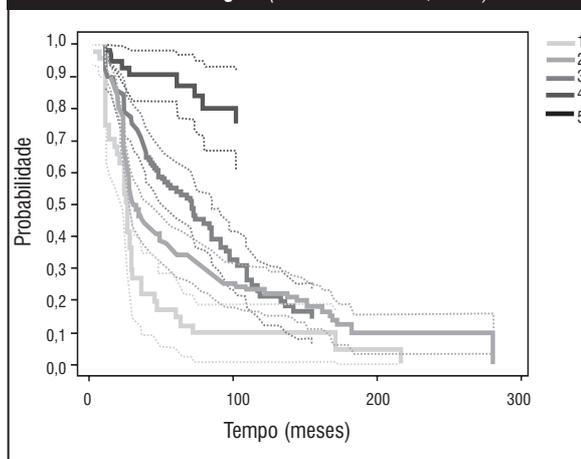
Embora RVU seja uma das doenças mais frequentes na infância, ainda hoje há muitas dúvidas na escolha da melhor forma de tratamento. Poucas patologias levantam tantas controvérsias sobre seu manuseio como a RVU, cujas principais modalidades terapêuticas são tratamentos clínico, cirúrgico (convencional ou laparoscópico) e endoscópico.

### Tratamento clínico

Tratamento clínico foi proposto como alternativa à correção cirúrgica e baseia-se no fato de que na maioria das crianças a resolução do refluxo é espontânea durante a fase de crescimento. Existem alguns princípios básicos que norteiam os diferentes esquemas de tratamento clínico para RVU, sendo o principal deles a utilização de antibióticos em baixas doses (profilaxia).

De acordo com a Associação Americana de Urologia (AUA), RVU desaparece espontaneamente em 90% dos casos no grau I e em 80% no grau II após cinco anos, independentemente da idade do diagnóstico ou ao fato de ele ser unilateral ou bilateral. No grau III, a resolução espontânea é mais frequente em pacientes de menor idade e nos casos unilaterais, sendo de 60% nos casos unilaterais diagnosticados no primeiro ano de vida e de apenas 10% nos casos bilaterais e em idade superior a seis anos. Portadores de grau IV tiveram resolução espontânea de 45% nos casos unilaterais e de 10% nos bilaterais. Em nosso meio, Zerati Filho et al. (2007) realizaram estudo com 511 crianças tratadas clinicamente e observaram resultados semelhantes quanto à resolução espontânea de RVU (Figura 5).

**Figura 5 –** Curvas de Kaplan-Méier com intervalos de confiança de 95% mostram a probabilidade de resolução espontânea de RVU de acordo com o grau (Zerati Filho et al., 2007).



No tratamento clínico, quimioprofilaxia antimicrobiana prolongada tem o objetivo de alcançar concentrações urinárias adequadas para conseguir urina estéril. As medicações mais utilizadas são sulfametoxazol (10 mg/kg) + trimetoprim (2 mg/kg) 1 vez ao dia ou nitrofurantoína (1 a 2 mg/kg), 1 vez ao dia ou cefalexina (25 mg/kg) 1 vez ao dia.

Além da medicação, outras medidas são importantes como:

- estabelecer intervalos regulares para micções;
- tratar constipação intestinal;
- realizar higiene perineal rigorosa nas meninas;
- tratar disfunção miccional quando presente;
- realizar exames periódicos de urina (a cada 2 a 3 meses) ou quando houver sinais ou sintomas de ITU;
- avaliar por imagem com US e cintilografia com DMSA e UCM, no diagnóstico e no seguimento, conforme evolução clínica;
- monitorar clinicamente quanto ao crescimento e à pressão arterial.

Utilizando modelos computacionais (*Artificial Neural Networks*), pesquisadores têm proposto nomogramas que avaliam a resolução anual de RVU de acordo com as características clínicas de cada paciente. O mais completo deles analisou 2.462 crianças portadoras de RVU e seus resultados foram publicados em tabelas semelhantes ao conhecido nomograma de Partin para pacientes portadores de câncer de próstata. Do ponto de vista crítico, nomogramas são superiores a curvas da AUA principalmente por considerarem outras características clínicas do paciente além de idade e do grau de RVU. Além disso,

determinam a probabilidade de resolução anual de RVU, fato de extrema importância na escolha do tratamento, particularmente com advento do tratamento endoscópico.

## Tratamento cirúrgico

Atualmente, RVU pode ser corrigido com cirurgia aberta pelas técnicas convencionais e com cirurgias laparoscópica e robótica.

Correção de RVU não implica, necessariamente, na interrupção dos episódios infecciosos urinários nem na estagnação imediata do processo de nefropatia de refluxo, eventualmente em instalação. O objetivo da cirurgia é impedir que a urina infectada ascenda ao trato urinário superior, reduzindo assim a probabilidade de novos episódios de pielonefrite.

Indicação de tratamento cirúrgico do RVU é individualizada e inclui principalmente:

- ITU apesar de profilaxia antibiótica;
- Não aderência ao tratamento clínico;
- Altos graus (IV e V), principalmente com alterações renais;
- Piora da função renal ou aparecimento de novas cicatrizes;
- Associação com outras anormalidades, como divertículo paraureteral ou duplicidade pieloureteral completa.

Correção cirúrgica de RVU baseia-se em alguns princípios, principalmente na criação de um túnel submucoso longo, com comprimento quatro vezes maior que o diâmetro ureteral. Várias técnicas são empregadas para esse fim e podem ser divididas em técnicas extravesicais (Gregoir-Lich), intravesicais (Politano-Leadbetter e Cohen) e combinadas (Psoas-Hitch).

Os resultados são satisfatórios com todas as técnicas disponíveis (acima de 95% de sucesso) e a escolha é feita de acordo com diâmetro do ureter refluxivo, bilateralidade do RVU, idade do paciente no momento da cirurgia e preferência do cirurgião. A recuperação pós-cirurgia é rápida e os pacientes devem ser mantidos com antibioticoprofilaxia por três meses adicionais ao evento cirúrgico, quando, então, realiza-se ureterocistografia para comprovar o sucesso da cirurgia.

Como a cirurgia aberta convencional, a laparoscópica tem elevado índice de sucesso, mas ainda assim, não é bem-aceita. Provavelmente por causa de sua curva de

aprendizado e do alto custo do material. Além desses fatores, tratamento endoscópico apresenta bons resultados e é menos invasivo que a cirurgia laparoscópica. Os mesmos argumentos valem para cirurgia robótica.

## Tratamento endoscópico

Tratamento endoscópico, baseado na injeção submucosa inframeatal de diversas substâncias, apresenta resultados satisfatórios. Diversas substâncias foram propostas como material para injeção, dentre elas teflon, colágeno, condrocitos, polidimetilsiloxane e copolímero de dextranômero/ácido hialurônico (a mais utilizada atualmente). Dentre as vantagens desse método, destaca-se a baixa morbidade por se tratar de procedimento ambulatorial. Por outro lado, resultados a longo prazo e seleção do grau de RVU para se indicar esse método ainda são controversos.

Routh et al. publicaram recentemente uma revisão sistemática sobre injeção endoscópica de copolímero de dextranômero/ácido hialurônico no tratamento de RVU. Os autores mostraram que o sucesso do método, quando aplicado indiscriminadamente a qualquer grau de refluxo, é da ordem de 77%, com grande variação entre os 47 estudos analisados. Em casos de graus mais elevados (IV e V), justamente os de indicação cirúrgica mais comum atualmente, a eficiência diminui para aproximadamente 50%. Por outro lado, por sua baixa morbidade, injeção endoscópica pode vir a ser considerada como boa opção para pacientes com refluxos menos intensos (I, II e III), cujos pais não desejem prosseguir com antibioticoterapia profilática por período prolongado.

## Tratamento clínico *versus* tratamento cirúrgico

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

(2003) realizaram uma metanálise com oito estudos clínicos envolvendo 859 crianças, comparando tratamento clínico com tratamento cirúrgico. Eles mostraram que não há qualquer diferença significativa com relação ao aparecimento de novas lesões e/ou de progressão das antigas nos dois grupos de tratamento.

Com o advento dos conceitos da medicina baseada em evidências (MBE), a eficácia da profilaxia antibiótica e da cirurgia na prevenção de infecções urinárias em crianças portadoras de RVU passou a ser questionada. O grupo Cochrane realizou revisão sistemática para avaliar a eficácia dos tratamentos clínico (com profiláticos) e cirúrgico em pacientes com RVU. Os autores concluíram que não existem evidências que os tratamentos sejam eficazes na prevenção de infecções urinárias e de cicatrizes renais.

A partir desses dados, estudos controlados e randomizados para avaliar o papel da profilaxia no RVU foram iniciados em diversas partes do mundo, inclusive no Brasil. Recentemente, quatro estudos randomizados compararam a profilaxia com antibiótico *versus* nenhum tratamento na prevenção de infecções em portadores de RVU. Em todos eles não houve diferença significativa na ocorrência de novas infecções urinárias ou de aparecimento de cicatrizes renais (Roussey-Kesler et al., 2008; Garin et al., 2006; Pennesi et al., 2008; Calado, 2010).

Em nosso meio, Calado realizou um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com 107 meninas portadoras de RVU, divididas em dois grupos: 54 receberam antibiótico profilático (nitrofurantoína) e 53 receberam placebo. As crianças foram acompanhadas a cada dois meses até os dois anos de seguimento. Entre as que receberam antibiótico profilático, a incidência de ITU foi de 35,2% (19 crianças); entre as que receberam placebo, foi de 32,1% (17 crianças). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à recorrência de ITU. Também não foi encontrada diferença significativa no aparecimento de cicatrizes renais: 2 (3,7%) das 54 pacientes em profilaxia apresentaram nova cicatriz renal *versus* 3 (5,7%) das 53 tratadas com placebo.

Embora cada um desses quatro estudos mencionados apresente alguma falha metodológica, o fato de nenhum deles confirmar a eficácia da profilaxia na prevenção de infecções urinárias, sugere que se esse efeito existir, deve ser de pequena intensidade. Com isso, conclui-se que grande número de crianças precisa ser tratado para que alguma delas se beneficie da profilaxia.

Entretanto, em recente publicação sueca, Brandström et al. realizaram um estudo prospectivo com três

grupos: acompanhamento, antibioticoprofilaxia e tratamento endoscópico de RVU de graus médios e elevados. Constataram que crianças submetidas apenas a acompanhamento tiveram três vezes mais ITU febris (57% *versus* 19%) que as submetidas a antibioticoprofilaxia; o mesmo ocorreu com cicatrizes renais, mais frequentes nas crianças que não usaram antibiótico.

Dessa forma, podemos concluir que profilaxia antibiótica pode ser efetiva para crianças com alto risco de ITU, principalmente com infecções recentes, cicatriz no DMSA, evidências de disfunção de eliminação (miccional ou intestinal), graus IV e V e adesão familiar.

Assim, até conhecermos melhor as individualidades, são necessários novos estudos comparativos entre as modalidades de tratamento de RVU, para conclusões com mais evidências sobre o tema.

### LEITURA RECOMENDADA

1. Calado AA. Eficácia da antibioticoprofilaxia na prevenção de infecções urinárias e cicatrizes renais: estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado. Tese (Doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010.
2. Cooper CS. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat Rev Urol.* 2009;6(9):481-9.
3. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 1997;157:1846-51.
4. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: A multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics.* 2006;117:626-32.
5. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008;121:1489-94.
6. 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;179:674-9.
7. Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: Systematic review. *Pediatrics.* 2010;125(5):1010-9.
8. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child.* 2003;88:688-94.
9. Zerati-Filho M, Calado AA, Barroso U Jr, Amaro JL. Spontaneous resolution rates of vesicoureteral reflux in Brazilian children: a 30-year experience. *Int Braz J Urol.* 2007;33:204-12.
10. Brandström P, Nevés T, Sixt R, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol.* 2010 Jul;184(1):292-7.