

Noemia Perli Goldraich



**REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO:  
REPERCUSSÕES RENAIIS**

*Dissertação de Mestrado  
apresentada no Curso de  
Pós-Graduação em Nefrolo  
gia da Universidade Fede  
ral do Rio Grande do Sul*

**Porto Alegre  
maio 1977**



Bib. Fac. Med. UFRGS

T-0422

Refluxo vesicoureteral primari

Aos meus pais

pelo estímulo e carinho constantes

Ao Prof. Oly Lobato

por seu respeito  
pelo ser humano

## AGRADECIMENTOS

A conclusão de mais uma etapa de nossa formação nos oferece a oportunidade de agradecer a todas as pessoas que, em diferentes momentos, contribuíram para esta realização,

Em primeiro lugar, gostaríamos de destacar o grupo da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, onde, sob a orientação do Prof. Oly Lobato, fizemos nossa iniciação e formação nefrológicas. Foi convivendo com o Prof. Oly Lobato, na Enfermaria 2 da Santa Casa de Misericórdia e acompanhando-o, durante vários anos, em sua atividade médica diária, que aprendemos que, em Medicina, há apenas uma verdade imutável, o fato de tratarmos pessoas e não patologias. Aprendemos também que os conceitos e as condutas médicas são extremamente transitórios e, em função disso, precisamos lutar para conservar a capacidade de permanente reformulação. Foi também na Enfermaria 2 que convivemos com o entusiasmo empreendedor do Dr. Otto Busato, com as críticas do Dr. Jaime Kopstein, com o Prof. Cesar Costa, organizador do Curso de Pós-Graduação em Nefrologia, e com um grupo de médicos que se esforçava por seguir os ensinamentos do Mestre Oly e cuja amizade persiste até hoje.

Lembramos, ainda, com carinho, a receptividade com que fomos recebida no Departamento de Pediatria e Puericultura da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, especialmente pelo

Prof. Nilo Galvão, então na chefia do Departamento. Ali, acompanhamos, junto com os residentes, a modificação de várias condutas nefrológicas, até então tradicionais, e muito nos gratificamos com este fato.

Queremos lembrar, também, a Dra. Maria Luiza Pranke, que participa conosco do atendimento de pacientes ambulatoriais; o Dr. Walter José Koff, com quem dividimos muitas das nossas dúvidas e "descobertas" no manuseio de crianças com refluxo vesicoureteral; o Dr. Lenine Cunha, que tanto nos auxilia na investigação radiológica de nossos pacientes; a Dra. Themis Montenegro, que, com sua amizade e apoio, tem atuado como um estímulo constante e o Prof. Jorge Escobar Pereira Lima, que, por sua inteligência brilhante, constitui um desafio intelectual permanente.

A cinco pessoas devemos, principalmente, a concretização deste trabalho:

O Dr. Isidoro Henrique Goldraich participou ativa e entusiasmamente de todas as etapas de sua elaboração. Contribuiu com inúmeras sugestões e foi responsável pela revisão, tabulação e apresentação dos dados de todos os pacientes.

O Prof. Edgar Mário Wagner, incansável e desprendidamente nos orientou na metodologia, na interpretação estatística e no julgamento crítico de nossos resultados. Além de seus ensinamentos técnicos e científicos, a característica humana de sua personalidade marcou todas as fases deste trabalho.

O Dr. Lenine Cunha colaborou de modo inestimável na revisão de todos os documentos radiológicos.

A Profa. Maria do Horto Soares Motta, com sua inteligência aliada ao afeto e à seriedade que marcam todas as suas atitudes, nos ajudou a dar forma aos nossos pensamentos e compartilhou de todas as nossas ansiedades durante toda a redação do texto.

A Bibliotecária Maria Elisabete Adams foi extremamente cuidadosa na revisão bibliográfica.

Um agradecimento especial às bibliotecárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e do Hospital Ernesto Dornelles, especialmente às Sras. Iara Maria

Raupp Student, Rosa Maria Ferraro Engers, Rosária Maria Lucia Prenna Geremia e Silvia Teixeira Seelig, pelo auxílio na busca bibliográfica, e ao Sr. Antenor Gigowski, pela dedicação na realização das diferentes tarefas que lhe foram solicitadas.

Agradecemos, ainda, aos Drs. Sérgio Goldani, patologista clínico, responsável pelos exames laboratoriais e José Antonio Flores, radiologista pediátrico, pela colaboração na investigação radiológica. Somos grata ainda aos colegas Drs. Protásio Martins Alves e João Carlos Kilpp, que também participaram mais de perto do atendimento de nossos pacientes.

Um agradecimento final à Sra. Leda Maria Perestrello, pela composição datilográfica.

# SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS, QUADROS, GRÁFICOS E FIGURAS .....	XIII
1 - INTRODUÇÃO .....	1
1.1 - Infecção Urinária .....	3
1.2 - Refluxo Vesicoureteral .....	5
1.3 - Pielonefrite Crônica .....	9
1.4 - Refluxo Vesicoureteral Primário e Pielonefrite Crônica..	13
1.5 - Etiopatogenia da Nefropatia do Refluxo .....	14
1.5.1 - Refluxo intra-renal.....	15
1.5.2 - Associação de infecção urinária com refluxo vesicoureteral primário .....	16
1.5.3 - Efeito hidrostático do refluxo vesicoureteral primário .....	17
1.5.4 - Defeito na embriogênese.....	19
1.6 - Nefropatia do Refluxo .....	21
1.7 - Objetivos .....	22
2 - MATERIAL E MÉTODO .....	26
2.1 - Material .....	26
2.2 - Método .....	27
2.2.1 - Diagnóstico e tratamento da infecção urinária .....	28
2.2.2 - Diagnóstico de refluxo vesicoureteral primário .....	29
2.2.2.1 - Características do refluxo vesicoureteral primário..	30
2.2.3 - Diagnóstico radiológico de nefropatia do refluxo .....	31
2.2.3.1 . Características da nefropatia do refluxo.....	31

2.2.4 - Avaliação da pressão arterial .....	32
2.2.5 - Avaliação da filtração glomerular .....	32
2.2.6 - Avaliação da capacidade de concentração urinária .....	34
2.2.7 - Critérios para o diagnóstico de refluxo intra-renal...	34
2.2.8 - Análise estatística .....	34
3 - RESULTADOS.....	36
3.1 - Características da Amostra com Refluxo Vesicoureteral Primário .....	36
3.2 - Diagnóstico e Tratamento da Infecção Urinária .....	40
3.3 - Diagnóstico de Refluxo Vesicoureteral Primário .....	40
3.3.1 - Características do refluxo vesicoureteral primário ...	42
3.4 - Diagnóstico Radiológico de Nefropatia do Refluxo .....	48
3.4.1 - Prevalência de nefropatia do refluxo .....	52
3.4.1.1 - Prevalência de nefropatia do refluxo por número de pacientes .....	52
3.4.1.2 - Prevalência de nefropatia do refluxo por número de unidades renais com refluxo vesicoureteral primário.	53
3.4.2 - Classificação de nefropatia do refluxo .....	55
3.4.3 - Associação entre grau de refluxo vesicoureteral primário e nefropatia do refluxo .....	58
3.4.4 - Relação entre as faixas etárias e os graus de refluxo vesicoureteral primário e de nefropatia do refluxo ....	60
3.5 - Avaliação da Pressão Arterial .....	62
3.5.1 - Média dos valores de pressão arterial .....	64
3.5.1.1 - Média dos valores de pressão arterial no grupo sem nefropatia do refluxo .....	64
3.5.1.2 - Média dos valores de pressão arterial no grupo com nefropatia do refluxo .....	65
3.5.2 - Prevalência de hipertensão arterial sistêmica na amostra com refluxo vesicoureteral primário .....	66
3.6 - Avaliação da Filtração Glomerular .....	68
3.6.1 - Prevalência de deficit de filtração glomerular na amostra com refluxo vesicoureteral primário .....	69
3.7 - Avaliação da Capacidade de Concentração Urinária .....	71
3.7.1 - Média dos valores de osmolaridade urinária .....	72
3.7.2 - Prevalência de deficit na capacidade de concentração u rinária .....	73
3.8 - Diagnóstico Retrospectivo de Refluxo Intra-Renal .....	75

4 - DISCUSSÃO .....	78
4.1 - Características da Amostra com Refluxo Vesicoureteral Primário .....	78
4.2 - Diagnóstico e Tratamento da Infecção Urinária .....	81
4.3 - Diagnóstico de Refluxo Vesicoureteral Primário .....	82
4.3.1 - Características do refluxo vesicoureteral primário...	85
4.4 - Diagnóstico Radiológico de Nefropatia do Refluxo .....	88
4.4.1 - Prevalência de nefropatia do refluxo .....	91
4.4.2 - Classificação da nefropatia do refluxo .....	94
4.4.3 - Associação entre grau de refluxo vesicoureteral primário e nefropatia do refluxo .....	96
4.4.4 - Relação entre as faixas etárias e os graus de refluxo vesicoureteral primário e de nefropatia do refluxo ..	97
4.5 - Avaliação da Pressão Arterial .....	98
4.5.1 - Média dos valores de pressão arterial .....	101
4.5.2 - Prevalência de hipertensão arterial na amostra .....	101
4.6 - Avaliação da Filtração Glomerular .....	103
4.7 - Avaliação da Capacidade de Concentração Urinária .....	105
4.7.1 - Média dos valores de osmolaridade urinária .....	107
4.7.2 . Prevalência de deficit na capacidade de concentração urinária .....	107
4.8 - Diagnóstico Retrospectivo de Refluxo Intra-Renal .....	108
5 - CONCLUSÕES .....	112
6 - RESUMO .....	115
7 - SUMMARY .....	118
8 - BIBLIOGRAFIA .....	121

## L I S T A   D E   T A B E L A S

I	- Valores normais de creatinina sérica: distribui�o segundo a idade dos pacientes .....	33
II	- Amostra com refluxo vesicoureteral primário: distribui�o dos casos quanto ao sexo e às faixas etárias ..	39
III	- Amostra com refluxo vesicoureteral primário: indica�es para a solicita�o de uretrocistografica miccional .....	41
IV	- Amostra com refluxo vesicoureteral primário: distribui�o dos ureteres segundo o grau de refluxo e o sexo dos pacientes .....	46
V	- Refluxo vesicoureteral primário: distribui�o dos ureteres segundo o grau de refluxo e as faixas etárias...	47
VI	- Amostra com refluxo vesicoureteral primário: distribui�o por pacientes e por unidades renais com RVUP segundo o sexo e as faixas etárias .....	49
VII	- Nefropatia do refluxo: prevalência por número de pacientes, segundo as faixas etárias .....	52
VIII	- Nefropatia do refluxo: prevalência por número de unidades renais com RVUP segundo as faixas etárias .....	54
IX	- Diagnóstico radiológico de nefropatia do refluxo: distribui�o das unidades renais quanto � intensidade da nefropatia e sexo dos pacientes.....	55
X	- Nefropatia do refluxo: distribui�o das unidades renais, quanto � intensidade, segundo as faixas etárias.	57
XI	- Nefropatia do refluxo: associa�o entre grau de RVUP e presença de nefropatia do refluxo .....	59
XII	- Nefropatia do refluxo: associa�o entre os graus de RVUP e de nefropatia do refluxo .....	60
XIII	- Pressão arterial: médias sistólicas e diastólicas em pacientes sem e com nefropatia do refluxo .....	65
XIV	- Hipertensão arterial: prevalência de hipertensão nos grupos sem e com nefropatia do refluxo .....	67

- XV - Filtração glomerular: prevalência de deficit de filtração glomerular em pacientes sem e com nefropatia do refluxo ..... 70
- XVI - Capacidade de concentração urinária: média dos valores de osmolaridade nos grupos sem e com nefropatia do refluxo ..... 72
- XVII - Capacidade de concentração urinária: prevalência de deficit de concentração urinária nos grupos sem e com nefropatia do refluxo ..... 74

## L I S T A   D E   Q U A D R O S

- I     - Pacientes com refluxo vesicoureteral primário: características da amostra..... 37
- II    - Pacientes com refluxo vesicoureteral primário: resultado da urocultura inicial e características do refluxo vesicoureteral primário ..... 42
- III   - Pacientes com refluxo vesicoureteral primário: diagnóstico radiológico de nefropatia do refluxo ..... 50
- IV    - Amostra com refluxo vesicoureteral primário: valores individuais da média de pressão arterial, creatinina sérica e osmolaridade urinária ..... 62
- V     - Hipertensão arterial: características dos 9 casos com pressão diastólica igual ou superior a 80 mmHg ..... 67
- VI    - Creatinina sérica: características dos 13 casos com valores aumentados de creatinina sérica ..... 70
- VII   - Capacidade de concentração urinária: características dos 11 casos com osmolaridade urinária diminuída ..... 74
- VIII  - Refluxo intra-renal: características dos 2 pacientes.. 76
- IX    - Prevalência de nefropatia do refluxo, por número de pacientes, no momento do diagnóstico de refluxo vesicoureteral primário ..... 92
- X     - Prevalência de nefropatia do refluxo, por número de unidades renais com refluxo, no momento do diagnóstico de refluxo vesicoureteral primário ..... 92
- XI    - Prevalência de hipertensão arterial em amostras com refluxo vesicoureteral primário .....102
- XII   - Prevalência de hipertensão arterial em amostras com nefropatia do refluxo .....102
- XIII  - Refluxo intra-renal: prevalência em crianças com refluxo vesicoureteral .....109

## L I S T A   D E   F I G U R A S

1 - RVUP grau I ã esquerda .....	45
2 - RVUP grau II bilateral .....	45
3 - RVUP grau III ã esquerda .....	45
4 - RVUP grau IV ã esquerda no segmento inferior de um rim du- plicado e grau III ã direita .....	45
5 - Nefropatia do refluxo grau "a" ã esquerda .....	56
6 - Nefropatia do refluxo grau "b" ã esquerda .....	56
7 - Nefropatia do refluxo grau "c" bilateral .....	56
8 - Nefropatia do refluxo grau "d" ã direita e grau "c" ã es- querda .....	56
9 - Refluxo intra-renal .....	76

# **1-INTRODUÇÃO**

# 1- INTRODUÇÃO

A Nefrologia Pediátrica, introduzida em nosso meio pelo Prof. Oly Lobato e pela Dra. Lydia Bischoff, desenvolveu - se grandemente em termos universais e transformou-se, por si só, numa especialidade. Há diferenças básicas entre ela e a Nefrologia de adultos, que vão desde a possibilidade de execução de determinados exames à interpretação dos resultados e à ocorrência de patologias que são próprias de um rim em desenvolvimento, num organismo em formação. Enquanto o nefrologista de adultos trabalha fundamentalmente com as conseqüências de doenças, quase sempre desfavoráveis quanto à sobrevida do rim, a maioria das quais iniciada na infância, o nefrologista pediátrico angustia-se com a necessidade de reconhecer as nefropatias o mais precocemente possível, a fim de tentar alterar sua história natural. Essa preocupação com os aspectos preventivos é frustrada, muitas vezes, pelo desconhecimento sobre a etiologia de um grande número de entidades. Embora se consiga diagnosticar uma glomerulopatia nos primeiros meses de sua instalação, nada se pode fazer, no estágio atual de conhecimentos, além de tratar suas complicações - infecções e hipertensão arterial - e acompanhar, impotentemente, muitos pacientes até a fase de insuficiência renal terminal (60, 117).

O diagnóstico de refluxo vesicoureteral primário (RVUP) exige um alto índice de suspeita, só podendo ser feito

através da uretrocistografia miccional. Os portadores de RVUP, nas fases não complicadas, são crianças "sadias", com sedimento urinário normal, que, eventualmente podem desenvolver um episódio agudo de infecção urinária (IU).

RVUP é uma causa comum de insuficiência renal crônica (158, 236, 256, 337) e de hipertensão arterial sistêmica (184, 229, 388) em crianças e em adultos jovens. Ele foi apontado como responsável por 8,4% de 403 pacientes crônicos, mantidos em hemodiálise por Stewart e associados (386) e correspondeu a 9,6% de 270 crianças com insuficiência renal crônica da série estudada por Habib e colaboradores (148). Apenas malformações do trato urinário e RVUP são capazes de produzir, em pacientes pediátricos, um quadro que, até há bem pouco tempo, era designado como pielonefrite crônica (PNC) (258). Em 1974, no "Combined Report on Regular Dialysis and Transplantation of Children in Europe" (347), a PNC aparece como a segunda causa mais freqüente de indicação de tratamento dialítico, em 861 indivíduos com menos de 15 anos.

Os métodos de substituição da função renal progrediram muito nos últimos 30 anos, mas seus custos operacionais são ainda muito elevados (116).

Em Pediatria, a decisão sobre o futuro de portadores de insuficiência renal crônica implica problemas de ordem moral, social e econômica (136, 185, 323), mesmo em países avançados como os Estados Unidos da América e a Inglaterra. Na América Latina, por suas particularidades sócio-econômicas, estas dificuldades são agravadas. Há fatores biológicos adicionais envolvidos no tratamento de crianças com insuficiência renal crônica, que incluem o crescimento e a maturação sexual (91, 138, 310, 311, 421) e que não foram, ainda, suficientemente estudados. O impacto sobre a família e a qualidade de vida oferecida (44, 136, 213, 214, 339) devem ser cuidadosamente avaliados antes que se possa decidir sobre o papel da hemodiálise e do transplante em Pediatria. Não há praticamente nenhuma informação sistematizada a respeito dos resultados destes métodos de substituição da função renal em lactentes e pré-escolares. Todas as tentativas realizadas nestas faixas etárias devem ser consideradas, até agora, como experimentais e não devem ser estimuladas (26, 61, 354).

Por todas estas razões, a profilaxia da insuficiência renal crônica é tão desejada. Ela depende do reconhecimento precoce de fatores removíveis, cuja ação determine destruição do rim. A nefropatia do refluxo oferece, nas condições atuais, um dos melhores modelos de doença renal evitável pela identificação e tratamento imediato de seu fator etiológico, o RVUP.

A maneira através da qual o RVUP lesa o rim ainda não está bem definida. Para alguns, o refluxo, por si só, pelo efeito "martelo d'água", seria suficiente para produzir dano renal (81, 181, 325, 331). Para outros, é necessária a combinação de RVUP e IU (97, 104, 366, 384). Para um terceiro grupo de investigadores, haveria um defeito na embriogênese agravado por IU (17, 385). Há ainda várias lacunas nos nossos conhecimentos, entretanto, deve-se ter em mente que todo paciente pediátrico com RVUP e IU associada corre o risco de desenvolver uma nefropatia progressiva.

### 1.1 - Infecção Urinária

Infecção urinária é a principal causa de consulta nefrológica na infância (29). Em um trabalho prospectivo por nós (125) realizado no período de janeiro de 1973 a março de 1975, ela representou 40% de 528 atendimentos em consultório de crianças com idades entre 0 e 14 anos.

Durante muito tempo, a simples presença de germes no aparelho urinário era vista como indício de um futuro sombrio. Steele, Leadbetter e Crawford (381) analisaram a evolução de 133 crianças em que foi feito o diagnóstico de IU. Verificaram que, num período que variou entre 11 e 27 anos, 18% delas havia morrido, 8% evoluíram para insuficiência renal crônica e, em 22%, havia persistência da infecção. Em adultos, observou-se que mulheres bacteriúricas apresentavam valores de pressão arterial superiores aos controles não infectados (199, 277, 390) e que IU se associava, em grávidas, a um aumento na incidência de toxemia, prematuridade e mortalidade perinatal (53, 72, 73, 141, 345, 389). Considerava-se bacteriúria, que é um achado laboratorial anormal, como uma entidade nosológica. Iniciaram-se vários estudos para

estabelecer sua história natural, durante os quais se constatou que as amostras eram heterogêneas, pois incluíam desde pacientes com cistite até portadores de uropatias obstrutivas severas. As conclusões quanto ao prognóstico e significado da bacteriúria foram sendo modificadas.

Em 1964, Smellie e colaboradores (365) identificaram, entre 200 crianças com IU, 7 com hipertensão arterial e 15 com hiperazotemia, tendo se verificado um óbito. Estas complicações ocorreram somente entre aquelas com achados radiológicos anormais. Na série de Stansfeld (379), que incluiu 350 pacientes pediátricos com IU, houve 6 óbitos, todos em crianças com malformações severas do aparelho urinário. MacGregor e Freeman (258), acompanhando 160 crianças com IU, verificaram que a evolução foi desfavorável apenas no grupo com alterações radiológicas. Habib (146), revisando todos os casos de IU recorrente do "Hôpital Necker - Enfants Malades", Paris, encontrou um único caso de lesão renal no qual não pôde reconhecer nenhuma malformação no trato urinário.

Kincaid-Smith e Bullen (205) encontraram urografia excretória anormal em 51,4% de 148 mulheres com IU diagnosticada na gravidez e que foram radiografadas 6 semanas após o parto. Estudos prospectivos em gestantes (72, 205, 432) permitiram que se reconhecesse a bacteriúria detectada na gravidez como um episódio na história natural da IU no sexo feminino, que se inicia na infância, tendo-se estabelecido uma associação significativa entre a ocorrência de complicações maternofetais e as alterações radiológicas do aparelho urinário.

Freeman e colaboradores (103) acompanharam, por períodos de até 10 anos, 249 homens com bacteriúria. Em 17 deles, instalou-se hiperazotemia progressiva, mas em apenas 5 destes foi possível demonstrar que IU causou ou contribuiu para a insuficiência renal crônica, havendo em todos eles obstrução severa ou cálculos. Asscher e colaboradores (15) seguiram, por 3 a 5 anos, 96 mulheres com IU e 57 controles, não tendo sido encontrada nenhuma evidência de que bacteriúria tivesse originado aumento na pressão arterial ou nos níveis plasmáticos de creatinina ou lesão anatômica no rim. Gower (130) estudou, por 5 a 135 me

ses, 85 adultos com diagnósticos radiológicos de PNC, necrose papilar e uropatia obstrutiva e em nenhum deles houve deterioração da função renal induzida por bacteriúria.

Hã, na literatura (20, 77, 270), três relatos de lesão renal, causada por IU, em adultos, em que foi possível afastar a presença concomitante de obstrução, litíase, refluxo vesicoureteral (RVU) ou ingestão excessiva de analgésicos. Os 3 ocorreram em pacientes do sexo feminino, com idades entre 39 e 57 anos.

A experiência acumulada até o momento mostra que bacteriúria é capaz de levar à insuficiência renal crônica ou hipertensão arterial apenas quando há alterações anatômicas ou obstrutivas no aparelho urinário ou quando ele foi previamente lesado por outras patologias, tais como, necrose papilar ou nefropatia do abuso de analgésicos (58, 100, 102, 111, 130, 165, 290). Bacteriúria, na ausência destes fatores, não indica um prognóstico desfavorável (14, 105, 415). Alguns investigadores (103, 111) têm sugerido, inclusive, que sã se devam tratar os episódios sintomáticos de IU. Por outro lado, estes estudos prospectivos sobre a história natural da bacteriúria enfatizam a responsabilidade médica do diagnóstico de IU na infância e na gravidez, porque é através dele que se podem identificar duas populações em risco: as crianças em que há obstrução ou outras anormalidades no trato urinário e que podem evoluir para perda progressiva da função renal e o grupo de grãvidas em que há uma maior incidência de complicações materno-fetais.

## 1.2 - Refluxo Vesicoureteral

Quando a urina entra na bexiga ela, normalmente, ali permanece até passar para a uretra no próximo ato miccional. Seu retorno para o ureter, mesmo quando há aumento na pressão intravesical, é evitado pela contração do detrusor durante a micção e pelo mecanismo valvular situado na junção ureterovesical, que é controlado pelas fibras musculares do ureter intramural e do trígono vesical (385, 394, 395, 396). Se esse mecanismo é deficiente, a urina retorna da bexiga para o ureter e pode alcançar a pelve e os cálices renais. Esta situação é conhecida como RVU.

Durante certo tempo, questionou-se se RVU poderia ser considerado um achado normal. Gibson (110) documentou RVU em 2 de 43 crianças sem queixas urinárias e concluiu que RVU podia ser um acontecimento normal. Kjellberg, Ericsson e Rudhe (208) não conseguiram demonstrar RVU em nenhuma de 101 crianças, sem doença urológica, com idades entre 2 dias e 13 anos, por eles submetidas a uretrocistografia miccional. Jones e Headstream (197) examinaram 100 pacientes com idade média de 3,5 anos, sem patologia urinária, constatando RVU bilateral em apenas 1 menino de 4 meses, cuja investigação posterior revelou bexiga trabeculada e resíduo vesical. Lich, Howerton e Davis (230) estudando 26 recém-nascidos com menos de 48 horas de vida, normais ao exame clínico, com sedimento urinário normal e urocultura negativa, não observaram RVU em nenhum deles. RVU é hoje considerado como um achado definitivamente patológico (89, 137, 165, 180, 246, 255, 332, 367, 373, 382, 426).

A individualização do RVU como uma entidade patológica é recente. Durante vários anos, ele foi apenas um achado na cistografia, sem que houvesse uma definição sobre seu significado clínico. O RVU foi demonstrado, experimentalmente, em cães e coelhos, por Sampson (338), em 1903. Em 1916, ele foi documentado radiologicamente, pela primeira vez, por Kretschmer (215), em 4 crianças, 3 delas sem evidências de IU ou outras anormalidades urológicas e 1 com IU crônica. Seguiram-se os trabalhos de Graves e Davidoff (131, 132, 133, 134), publicados entre 1923 e 1927. Em 1924, Bumpus (56) revisando 1036 cistografias, encontrou RVU em 8,6%. Eisendrath, Katz e Glasser (90), em 1925, baseados em estudos clínicos e experimentais concluíram que RVU era a principal causa de IU em crianças. Hager e Braasch (149), em 1927, recomendaram a realização sistemática de cistografia em crianças com piúria. Em 1929, Gruber (139) relacionou a ocorrência de RVU com a espessura da parede vesical. Observou que, em animais muito suscetíveis a RVU, o trígono era pouco desenvolvido e o ureter intravesical curto, ao contrário de humanos e de outros animais em que o RVU é raro, nos quais o trígono é bem desenvolvido, e o ureter intravesical, longo. Ele demonstrou, também, que a destruição da porção intravesical do ureter resulta em RVU e que a distensão da bexiga não causa refluxo no ureter íntegro. Talbot e Bunts (391), estudando RVU em paraplégicos, a

pontaram a necessidade de fazer 3 radiografias, a última delas miccional, para aumentar as possibilidades de visualização do RVU. Em 1962, Stephens e Lenaghan (385) estabeleceram as bases anatômicas e fisiopatológicas do RVU. Eles concluíram que RVU o corria quando havia ausência do segmento submucoso do ureter ou deficiência da musculatura desta porção ureteral ou uma combinação de ambos. Tanagho e colaboradores (393, 394, 395, 396), em trabalhos sucessivos, demonstraram que o trígono, o orifício ureteral e o ureter distal funcionam como uma unidade cuja integridade é fundamental para a prevenção de RVU. Em 1969, Lyon, Marshall e Tanagho (249) propuseram a classificação endoscópica dos orifícios ureterais quanto à configuração e posição. Concluíram que o fator mais importante na competência valvular era a forma do orifício. Em 1972, Cass e Ireland (62) observaram que o comprimento do túnel submucoso é que determina a posição do orifício ureteral e também sua configuração, quando esta porção do ureter está encurtada, atribuindo ao comprimento do ureter submucoso e ao seu conteúdo muscular a manutenção da função valvular. Num trabalho posterior (193), mostraram que o grau de enchimento vesical altera as relações entre as estruturas da junção ureterovesical, o que foi confirmado, mais tarde, por Leiter (223).

Todos esses estudos demonstraram que o ureter terminal, o segmento intramural e o trígono constituem uma única estrutura e que alterações em qualquer um de seus componentes interfere sobre os demais. São as malformações congênicas deste complexo ureterotrigoal as causas mais frequentes de RVU.

Quanto à etiologia, o RVU pode ser classificado como congênito ou primário e secundário.

Há divergências entre os autores quanto ao conceito de RVU primário. Alguns (5, 81, 201, 222, 413) incluem entre os primários todos os RVU congênicos por alteração da junção ureterovesical ou do ureter (duplicação ureteral completa, ureter ectópico, ureterocele ectópica). Para outros (187, 265, 372, 393), RVU primário é uma subdivisão dos RVU congênicos, compreendendo apenas os que dependem de alteração do complexo ureterotrigoal. Neste trabalho, RVU primário é usado para designar todas as formas de RVU congênicos, dependentes de deficiência ureterotrigo -

nal ou de anormalidades ureterais.

RVU secundário é o que se associa a outras patologias do aparelho urinário (81, 201, 413), ocorrendo, basicamente, em obstruções ao fluxo urinário vesical (63, 196, 284, 423, 431), na bexiga neurogênica (55, 187, 194, 206, 263, 266), em processos inflamatórios que comprometem a junção ureterovesical (151, 187, 206), na litíase (84, 109, 267, 397), na extrofia ou em outras alterações anatômicas vesicais (4, 188, 206, 373, 429), no síndrome da tríade (23, 376, 427), podendo, também, ser produzido iatrogenicamente (104, 206, 329).

Vários autores (106, 208, 224, 385) acreditam que, com exceção do RVU iatrogênico, nas outras formas secundárias é necessário que exista uma alteração da junção ureterovesical não suficiente para produzir refluxo de urina, mas que se torna incapaz de evitar sua ocorrência quando submetida a sobrecarga adicional.

O RVU tanto pode ser causa como consequência de IU. Demonstrou-se que cistite pode causar o aparecimento de RVU, em geral transitório e de pequena intensidade (88, 151, 187, 206, 208, 224, 332, 358, 372, 413, 424). É difícil avaliar a frequência com que isto ocorre, porque a maioria dos investigadores não realiza a uretrocistografia durante a fase ativa de IU (75, 89, 212, 217, 252, 297, 327, 365, 411). Por outro lado, RVU leva à formação de urina residual, que invalida, pelo esvaziamento inadequado da bexiga, os mecanismos vesicais capazes de, em condições usuais, erradicar os germes (74, 192, 373), condicionando o aparecimento, num determinado momento, em geral entre 1 e 5 anos de idade, de cistite. Uma vez instalada a cistite, a urina residual facilita a manutenção da infecção e o RVU propicia a sua disseminação para o rim cujo ureter apresenta RVU.

RVU é assintomático, exceto quando complicado por infecção, insuficiência renal crônica e/ou hipertensão arterial. É através da investigação de crianças com IU que se identifica a maioria dos pacientes com RVUP, que é a anormalidade radiológica mais comum neste grupo (21, 83, 210, 220, 344, 346, 365, 384), sendo relatado numa proporção que varia entre 30% e 50%. É encontrado com igual frequência tanto em pacientes sintomáticos hospitalizados (377, 434) como naqueles assintomáticos descober-

tos durante programas de rastreamento de bacteriúria (218, 235, 261, 294, 342). Num estudo paralelo realizado por nós (210), que incluiu 200 crianças atendidas em ambulatório, com IU sem uropatia obstrutiva ou malformações de outros órgãos, com idades entre 0 e 14 anos, constatou-se RVUP em 34% delas. As diferenças na prevalência de RVUP dependem principalmente de variações na idade dos pacientes, do local onde são investigados (serviços clínicos ou cirúrgicos) e da técnica empregada na uretrocistografia miccional.

RVUP pode ser diagnosticado, também, através da investigação urinária sistemática de crianças com anomalias de outros sistemas, tais como malformações cardíacas (135, 412), digestivas (16, 118) e da via biliar (119).

O reconhecimento de RVUP como uma anormalidade transmitida geneticamente (49, 150, 278, 287, 322, 350) levou vários autores (5, 18, 85, 106, 228, 236, 258, 407) a preconizar a investigação radiológica de familiares assintomáticos daqueles em que se detecta esta alteração, abrindo uma nova possibilidade de diagnóstico precoce de RVUP.

### 1.3 - Pielonefrite Crônica

Poucas patologias nefrológicas têm se prestado a tantas confusões como a PNC. Kleeman, Hewitt e Guze (209), em sua extensa revisão do assunto, comentam que a história da PNC se caracteriza pela alternância de contribuições extremamente lúcidas com períodos de total negligência por parte dos investigadores. Inicialmente, ela designava todas as situações em que havia comprometimento proporcionalmente maior dos túbulos que dos glomérulos, com alterações marcadas no interstício, acompanhadas ou não por lesões vasculares. Posteriormente, verificou-se que, sob o nome de PNC, estavam reunidas várias nefropatias, caracterizadas por uma forma comum de resposta dos tecidos renais, tais como as glomerulonefrites, e que passaram a ser chamadas de nefrites intersticiais crônicas (101, 162, 271, 290, 324). Estudos mais recentes estão individualizando, dentro desse aglomerado, várias entidades, que estão sendo definidas principalmente em termos etiológicos e evolutivos. Reconheceram-se a nefropatia obs-

trutiva, a necrose papilar, a nefrite pós-irradiação, as alterações isquêmicas renais, a nefronoftisis, as reações a drogas (me ticilina, sulfas, fenindiona e outras), as intoxicações por chum bo e cádmio, a nefropatia por uso excessivo de analgésicos, algu mas nefropatias hereditárias, as alterações presentes na maioria dos pacientes com anemia de células falciformes, a nefropatia go tosa, a nefrite dos Balcãs e a PNC, que é uma nefrite intersti cial dependente de infecção bacteriana do parênquima renal (32, 101, 161, 203, 209, 272, 324, 367, 371).

Black (39) também define a PNC como uma doença inicia da e provavelmente perpetuada por infecção do trato urinário, ex pressando, assim, suas dúvidas sobre a necessidade da presença persistente ou recorrente de germes nos tecidos do rim para a progressão desta nefropatia. Em 1968, Angell, Relman e Robbins (9), estudando 20 pacientes com PNC não obstrutiva, a que eles chamaram de ativa para indicar a presença de polimorfos nuclea res na luz tubular e no interstício, obtiveram, em apenas 6 de les, evidências de IU recorrente e, em 2, uma história provável de IU. Nos 12 restantes, não foi possível demonstrar clínica ou bacteriologicamente a ocorrência presente ou passada de infecção no trato urinário. Quatro pacientes progrediram para insuficiên cia renal crônica terminal num período durante o qual as uroculturas foram persistentemente negativas. Eles concluem afirmando que, embora não se possa excluir a probabilidade de que bacteriū ria assintomática pudesse ter ocorrido no início, os dados sugere m que muitos casos do que se conhece hoje como PNC ativa po dem ter uma origem não-bacteriana. Ao mesmo tempo, comprova -se que a progressão dessa nefropatia não exige a presença de bactē rias demonstráveis.

A primeira referência que aparece na literatura reco nhecendo o rim contraído pielonefrítico como uma entidade foi feita, em 1882, por Wagner (410), que descreveu 5 casos associa dos a estenose de uretra, cistite e pielite crônica. Foi o tra balho de Löhlein (239) publicado em 1917, entretanto, que mar cou o início dos modernos estudos da PNC. Ele relatou 3 casos em mulheres jovens que morreram em uremia, descrevendo o quadro clínico e histopatológico. Em 1933, Longcope e Winkenwerder (245) baseados em sua experiência de 9 casos fatais em pacientes

juvencs do sexo feminino, chamam a atenção para a ausência de anormalidades urológicas óbvias, para a progressão da hiperazotemia e anemia sem sintomas sugestivos de doença no aparelho urinário e para a alta incidência de hipertensão arterial severa na fase terminal. Em 1939 e em 1940, Weiss e Parker (418, 419) estabeleceram as características anatomopatológicas da PNC, ao mesmo tempo em que mostraram a variabilidade de sua evolução clínica, destacando a importância de lesões vasculares induzidas pela infecção e sua relação com hipertensão arterial.

A PNC é uma doença focal, sendo sua lesão específica uma cicatriz localizada no parênquima, adjacente a um ou mais cálices dilatados, onde há uma reação inflamatória crônica (163, 331). O exame macroscópico do rim pielonefrítico é tão ou mais importante que a microscopia para sua identificação devido à inespecificidade da resposta parenquimatosa (33, 163). Há perda ou atrofia dos túbulos, particularmente dos proximais com transformação de alguns em áreas semelhantes à tireóide. Os glomérulos podem estar normais ou apresentar graus variados de lesão, inclusive com solidificação glomerular e fibrose periglomerular. Polimorfos nucleares podem ser vistos na luz tubular e, algumas vezes, no interstício (161). Kimmelstiel (203) considerou este infiltrado inflamatório como o critério mais seguro para o reconhecimento da PNC, mas mostrava, ao mesmo tempo, as limitações do diagnóstico morfológico desta entidade. Para Heptinstall (163), este infiltrado representa apenas infecção aguda e é de pouco auxílio no diagnóstico diferencial. Segundo ele, as alterações tubulares seriam mais sugestivas, embora reconheça que a identificação da PNC é difícil ou até mesmo impossível quando não se dispõe de tecido caliceal ou pélvico. Além destas dificuldades, pelo caráter focal da doença, o achado de tecido renal normal num fragmento de biópsia não a exclui e, frequentemente, as alterações presentes não refletem realmente o grau de comprometimento do rim (33, 82, 203).

Radiologicamente, o rim pielonefrítico apresenta-se reduzido de tamanho e, mesmo nos casos bilaterais, o comprometimento é assimétrico. A alteração patognomônica é uma área de fibrose ou cicatriz, geralmente extensa, que compromete toda a espessura do parênquima renal e que está diretamente relacionada a cá

lices dilatados com perda das impressões papilares. Estas cicatrizes têm uma distribuição e combinação características: quando únicas, são preferentemente polares, superiores ou inferiores, mas a forma generalizada, com cicatrizes múltiplas é a mais encontrada. Estes critérios para o reconhecimento radiológico da PNC foram estabelecidos por Hodson (171, 172, 180) e adotados posteriormente pelos demais investigadores (98, 227, 261, 303, 327, 331, 343, 353, 363, 425, 435). Eles constituem o maior avanço obtido nos conhecimentos sobre esta entidade, porque tornaram possível o diagnóstico e o acompanhamento "in vivo" da evolução desta nefropatia, sendo os responsáveis pela revisão dos conceitos anatomopatológicos de tal enfermidade (161, 331).

Heptinstall (163), que é um patologista, duvida de que se possa diagnosticar PNC sem que se usem as informações do radiologista sobre o estado do sistema caliceal e as do clínico sobre a presença de IU.

Gordillo (128), revisando todos os casos de PNC diagnosticados num período de 10 anos, no "Hospital Infantil de México", encontrou apenas 63 em que a documentação existente era adequada para o estudo. O diagnóstico foi confirmado em 10, todos associados a uropatias obstrutivas. Os outros 53 incluíam casos de hipoplasia renal segmentar e de nefronofthis, sendo um deles, inclusive, um rim normal, cuja espessura excessiva dos cortes histológicos havia confundido o patologista. Para Habib (146), também o diagnóstico de PNC encobre, em crianças, várias patologias, entre elas a hiperplasia oligomeganefrônica, a nefronofthis, todas as formas de nefrites intersticiais e as tubulopatias.

São estas dificuldades que explicam as diferentes frequências com que PNC é relatada em necrópsias. Elas dependem dos critérios estabelecidos pelos diferentes investigadores para o seu diagnóstico, da idade e do sexo da população estudada. Em adultos, ela foi encontrada por Kleeman (209) em 15% de 629 necrópsias, por Kimmelstiel (203) em 2,8% de 3 393 necrópsias e por Heptinstall (164) em 0,23% de 3 554 necrópsias. Em crianças, ela foi diagnosticada em 1,6% de 1 999 necrópsias por Neumann e Pryles (292), em 2,6% de 335 necrópsias por Spark e colaboradores (375) e em 2% de 310 necrópsias por North (299).

Em programas de hemodiálise crônica e transplante, a PNC foi relatada em 23% de 315 pacientes da série estudada por Gault e Dossetor (107), em 13% de 173 pacientes acompanhados por Schechter, Leonard e Scribner (348), ambas em adultos, e em 17,8% de 861 crianças incluídas, durante o ano de 1974, no "Combined Report on Regular Dialysis and Transplantation of Children in Europe" (347). Entretanto, a exclusão de pacientes com anormalidades anatômicas ou neurológicas e as restrições de idade de candidatos admitidos nesses programas também impedem que se estabeleça, através destes estudos, a prevalência de PNC.

#### 1.4 - Refluxo Vesicoureteral Primário e Pielonefrite Crônica

Embora, em 1924, Bumpus (56) tenha observado RVU em 19% de 116 pacientes com PNC e vários autores (190, 208, 255, 302, 308, 391), tenham, após, enfatizado o mau prognóstico renal associado a RVUP, só em 1960, Hodson e Edwards (180) estabeleceram uma relação causal entre essas duas entidades. Eles relataram RVUP e lesões no rim indistinguíveis da PNC em 20 pacientes, 8 dos quais sem história de IU. Concluíram que RVUP era a principal causa de PNC e observaram que as alterações podiam evoluir até à insuficiência renal crônica, na ausência de sintomas urinários e, algumas vezes, sem a presença de IU. Estes achados foram confirmados por Hutch, Hinman e Miller (191) em 14 adultos e por McGovern e Marshall (354) em 24 mulheres e 11 homens, com idade média de 31 e 33 anos, respectivamente. Em pacientes com PNC, RVUP foi evidenciado em 64% de 36 pacientes, com idades entre 7 e 46 anos, por Rosenheim (332), em 85% de 125 estudados por Weber e Weylman (416) e em 21% de 64 acompanhados por Murnaghan, Williams e Jeremy (289). Servadio e Schachner (356) encontraram RVUP em 23,3% de 60 adultos analisados, mas, quando havia relato de sintomas urinários iniciados na infância, RVUP estava presente em 50%.

Em crianças, Smellie e colaboradores (365) demonstraram RVUP em 27 de 33 rins com PNC. Scott e Stansfeld (353) notaram que cicatrizes renais eram oito vezes mais frequentes quando havia RVUP e que este ocorria em 85% de 114 rins com cicatrizes. Rolleston, Shannon e Utley (327) estabeleceram, em 86 lactentes,

a relação entre a intensidade do RVUP e as lesões renais iniciais e progressivas e verificaram que elas se instalavam, apenas quando havia RVUP severo. Blank e Girdany (41), estudando 11 meninos e 5 meninas em que o diagnóstico de PNC foi feito na necrópsia ou no momento do transplante, constataram RVUP em todos os 8 pacientes em que se realizou a uretrocistografia. Para Williams (424), na totalidade dos casos de PNC pode-se, em algum momento, documentar RVUP ou inferir, pelo aspecto do ureter, que ele tenha ocorrido no passado.

Evidências adicionais foram obtidas em pacientes com rins duplicados, onde cicatrizes são identificadas apenas no segmento submetido a RVUP (89, 196, 426).

Vermillion e Heale (405) relacionaram a posição e a configuração do orifício ureteral com a presença de cicatrizes renais em adultos. Concluíram que 89% de 97 rins com cicatrizes pielonefríticas resultavam de RVUP iniciado na infância e que, em 46% deles, persistia até a idade adulta.

Vários autores (171, 258, 326, 332, 363) observaram que as cicatrizes grosseiras típicas da PNC são um fenômeno próprio do período de crescimento rápido do rim, quando ele é mais vulnerável aos efeitos do RVUP. Hodson (171) destaca que esta forma de nefropatia é característica de crianças e adultos jovens. Williams (425), em 1970, concluía que PNC não obstrutiva é sinônimo de RVUP e que IU sem RVUP não aparece acompanhada de PNC.

É inquestionável, no momento, que RVUP produza alterações renais idênticas à PNC. Há controvérsias, no entanto, quanto aos mecanismos através dos quais o rim é lesado. O reconhecimento do papel do refluxo intra-renal, fato ocorrido na presente década e que está deslocando a atenção dos pesquisadores da junção ureterovesical para a papila renal, parece representar um avanço importante na elucidação da história natural desta entidade.

### 1.5 - Etiopatogenia da Nefropatia do Refluxo

A lesão renal em pacientes com RVUP pode se dever à

associação de IU com RVUP, que mantêm a infecção pela formação de urina residual e facilita a ascensão de germes até o rim, ao efeito hidrostático do RVUP ou pode, ainda, resultar de uma anormalidade na embriogênese, com formação de tecidos displásicos.

1.5.1 - Refluxo intra-renal - Refluxo intra-renal é a presença de contraste no interior do parênquima renal, que opacifica segmentos maiores ou menores durante a realização de uretrocistografia miccional. Tem sido chamado também de refluxo pielotubular, refluxo renal tubular, refluxo calicotubular e refluxo renal. Preferimos a denominação de refluxo intra-renal por caracterizar melhor sua associação com RVU.

Brodeur, Goyer e Melick (50), em 1965, foram os primeiros a identificar refluxo intra-renal em 5 crianças com RVUP. Amar (3), em 1970, relatou refluxo calicotubular em 8 pacientes com idades entre 2 e 59 anos. Sugeriu que este refluxo permitiria a entrada de bactérias nos túbulos e parênquima renais, onde elas estariam livres para iniciar, perpetuar e complicar o processo pielonefrítico. Rolleston e colaboradores (325, 326) observaram que refluxo intra-renal ocorria, apenas, em crianças menores de 4 anos, quando havia RVU moderado ou severo e demonstraram que as cicatrizes se formavam em zonas onde previamente se havia evidenciado refluxo intra-renal. Ransley e Risdon (320), em estudos experimentais, mostraram que, nos polos superior e inferior do rim, onde o refluxo intra-renal é mais comum, os orifícios dos ductos das papilas não se fecham quando há aumento de pressão no cálice, ao contrário dos situados na zona média, onde os orifícios são rapidamente ocluídos quando há RVU. Bourne e associados (45) aventaram a possibilidade de haver um processo de maturação das papilas para explicar a raridade de refluxo intra-renal em pacientes maiores de 6 anos. Moffat (281) acredita que o dano produzido por refluxo intra-renal não depende de refluxo pielotubular, mas de lesão da parede pélvica. Hodson e colaboradores (181, 182) determinaram, em porcos, o nível crítico de pressão a partir do qual ocorria refluxo intra-renal e obtiveram cicatrizes indistinguíveis, quanto à localização e histologia, das da PNC, em áreas expostas a refluxo intra-renal, na ausência de IU.

1.5.2 - Associação de infecção urinária com refluxo vesicoureteral primário - Em 1961, Hutch (189) escrevia que PNC é o resultado direto de urina residual infectada que reflui para o rim através de uma junção ureterovesical incompetente. Stephens e Lenaghan (385), em 1962, afirmavam que RVU, quando não complicado por IU ou obstrução, não é um fator causal de dano renal. Esta hipótese, que é defendida por vários investigadores (6, 17, 47, 188, 201, 248, 266, 352, 359, 366, 382, 422), fundamenta-se em observações clínicas e experimentais.

Pacientes com RVUP sem IU concomitante têm sido acompanhados por períodos de até 23 anos (340, 382, 384) sem se haver constatado deterioração da função renal ou alterações radiológicas. Documentou-se reinício do crescimento do rim em crianças com RVUP e IU após o controle da bacteriúria (359, 367). Em estudos de seguimento a longo prazo de pacientes com RVUP, comprovou-se que a progressão das lesões do aparelho urinário superior se associaram sempre à recorrência da IU (47, 248).

Johnson (195), num grupo de 26 pacientes com transplante de rim, verificou comprometimento funcional e radiológico apenas quando estavam presentes IU e RVU, sendo que qualquer um destes, isoladamente, não se fez acompanhar de dano renal.

Fritjofsson e Sundin (104) notaram, em 9 pacientes adultos com RVU iatrogênico de longa duração, que o trato urinário superior se mantinha funcionalmente inalterado na ausência de IU e que, quando ela se instalava, havia redução precoce na função renal.

Experimentalmente, Ross e Thompson (333), trabalhando com cães, demonstraram que IU na presença de RVU produzia alterações parenquimatosas e caliceais típicas de PNC. Lenaghan e colaboradores (225) induziram RVU unilateral, não acompanhado por IU, em cães que foram seguidos por um período médio de 33 meses. O rim e o ureter contralateral foram usados como controles, não se tendo verificado diferenças significativas no rim submetido a RVU. Num outro estudo, estes mesmos pesquisadores (226) produziram, também em cães, RVU e obstrução uretral e obtiveram lesões renais, na ausência de IU. Quando a estes dois elementos se superajuntou IU, o dano renal foi mais acentuado: os rins mostravam fibrose e alterações inflamatórias e vasculares marcadas. E

les concluíram que o comprometimento do rim causado por RVUP-prolongado é devido a IU que freqüentemente acompanha a estase resultante do RVUP, em humanos.

1.5.3 - Efeito hidrostático do refluxo vesicoureteral primário - Em 1963, Rosenheim (331) questionava se RVUP não poderia produzir, durante cada ato miccional, uma onda líquida dirigida contra o cálice renal capaz de lesá-lo, mesmo na ausência de IU. Tal possibilidade também foi discutida por Hodson (170), por Rolleston, Shannon e Utley (327) e por Williams (425). Entretanto, só a partir de 1970, esta hipótese ganhou suporte clínico e experimental.

Geist e Antolak (108) acompanhando 44 crianças com urina estéril, observaram a presença de lesão renal em 14%. Baseados neste achado, postularam que fatores hidrostáticos podem ser os únicos envolvidos na gênese das cicatrizes renais. Contudo, o fato dessas crianças não apresentarem IU na avaliação inicial não é suficiente para excluir a presença prévia de bacteriúria assintomática. Além disso, sabe-se que IU é mais comum nos 5 primeiros anos após o diagnóstico de RVUP (227). A ausência de IU em RVUP de longa duração, a intermitência da bacteriúria e o tempo necessário para se formar uma cicatriz após um episódio de IU devem ser considerados, antes que se rotule o RVUP como estéril e se afaste uma origem infecciosa para as lesões do rim.

Em 1972, Hodson, McManamon e Lewis (181) desenvolveram um modelo experimental em porcos, nos quais obtinham graus variados de RVU por secção do orifício ureteral e obstrução parcial da uretra, e demonstraram a ocorrência de refluxo intra-renal e o aparecimento, nestas áreas com refluxo intra-renal, de lesões indistinguíveis das da PNC. Não encontraram infiltrados com polimorfos nucleares nem evidências microscópicas ou imunológicas de invasão bacteriana do parênquima renal. Concluíram que IU não era um fator essencial na formação de cicatrizes pielonefríticas.

Em 1975, Hodson (175) dividiu os efeitos de pressão retrógrada decorrente de RVU de graus mais severos (III e IV) em 3 categorias:

a) cicatrizes focais;

b) achatamento difuso das papilas e redução generalizada na espessura do parênquima renal;

c) combinação das 2 anteriores.

As cicatrizes focais são idênticas às da PNC atrofica e vêm, geralmente, associadas à infecção. No modelo experimental descrito anteriormente, elas podem ser produzidas toda vez que a pressão é suficientemente alta para originar refluxo intra renal. A ocorrência de IU diminui o tempo necessário para a formação da cicatriz, mas ela pode ser obtida mesmo na sua ausência, desde que se aumente o período durante o qual o rim é exposto a refluxo intra-renal.

O achatamento difuso e a redução generalizada na espessura do parênquima renal são indicativos de nefropatia obstrutiva e podem ser observados quando a pressão, no sistema, permanece alta, como em casos de válvula de uretra posterior, nos quais não há IU superajuntada.

A terceira forma, em que há uma combinação de cicatrizes focais centrolobares que atingem a maioria dos lobos renais com perda generalizada das impressões papilares, pode se instalar em situações de pressão retrógrada severa estéril ou na presença de IU e pode originar hipertensão arterial já no início da infância.

Nesse mesmo ano, Hodson e colaboradores (182) reforçaram sua hipótese de que as cicatrizes encontradas em pacientes com RVU são pressão-dependentes e que IU não é essencial para sua formação, embora sua presença intensifique a gravidade das lesões. Afirmaram, também, que os rins muito comprometidos, vistos em lactentes e pré-escolares com RVU severo, resultariam de refluxo intra-renal intenso presente intra-útero, num rim ainda mais vulnerável por estar em fase mais inicial de desenvolvimento.

Stephens (383), em 1976, comentando estes trabalhos experimentais de Hodson, menciona que não se pode extrapolar para o homem os achados em porcos. Além disso, RVU foi obtido por obstrução uretral de intensidade variável, e esta pode ter contribuído, em maior ou menor proporção, para a formação das cicatrizes.

Rolleston, Maling e Hodson (325), em 1974, estudando 16 lactentes e pré-escolares com refluxo intra-renal, não conseguiram estabelecer qual o papel da IU na formação das cicatrizes. Em 1975, Rolleston, Shannon e Utley (326) analisando o seguimento de 147 crianças em que o diagnóstico de RVUP foi feito no primeiro ano de vida, comprovaram, mais uma vez, a associação entre a intensidade do RVUP, a ocorrência de refluxo intra-renal e a presença de cicatrizes no rim, mas não puderam, novamente, relacionar com clareza os episódios documentados de IU e a prevalência de lesões no rim.

Em 1976, Morgan, Asscher e Moffat (285) demonstraram, em ratos, que RVU pode originar cicatrizes mesmo na ausência de IU. Observaram associação entre a ruptura do epitélio do fôrnix e o desenvolvimento destas cicatrizes estêreis. A ruptura ocorria quando se atingiam pressões de 120 mmHg. Mostraram que o dano inicial, tanto nas cicatrizes estêreis como nas infectadas, é isquêmico e resulta de vasoconstrição segmentar, talvez relacionada a dano tubular causado por RVU. As cicatrizes infectadas são maiores e mais severas que as não infectadas. Concluem ser provável que a hiperpressão produzida por RVU atue como um "locum resistentiae minor", onde as bactérias persistem e agravam o dano iniciado pela hiperpressão retrógrada.

1.5.4 - Defeito na embriogênese - Em 1962, Stephens e Lenaghan (385) postularam que as anomalias congênitas que formam a base do RVUP são achados freqüentes associados a erros generalizados do desenvolvimento do broto ureteral, os quais incluem megaureter, divertículos de bexiga, ureteres múltiplos e displasia renal. O defeito no desenvolvimento ureteral pode ser geneticamente determinado (228) ou pode resultar de pressões retrógradas transmitidas ao broto ureteral por RVUP, que é uma forma funcional de obstrução (17, 380). Esta hipótese embriológica também se baseia em observações clínicas e experimentais.

Já está bem estabelecido que displasia renal resulta de desenvolvimento anormal do broto ureteral (12, 37, 92, 93, 114, 207). Beck (31), Potter (314) e Bernstein (36) entre outros, demonstraram que a pressão retrógrada, instalada precocemente na vida intra-uterina, produz displasia renal. Define-se

displasia renal como uma diferenciação anormal do parênquima renal caracterizada histologicamente por ductos coletores primitivos e metaplasia cartilaginosa (36, 92, 93, 147, 207).

Em 1953, Marshall (268) encontrou estruturas fetais em rins pielonefríticos e concluiu que, em crianças, displasia renal é a causa básica da PNC. Ericsson e Ivemark (92, 93) retomaram estes estudos em 1958, confirmando os achados de Marshall. Persky (304) e Persky, Izant e Bolande (305) identificaram focos de displasia em rins não obstruídos com PNC e concluíram que o pequeno rim pielonefrítico da infância pode ser antes o resultado dos efeitos de displasia que seqüelas de infecções bacterianas.

Bialestock (38), em 1965, achou alterações displásicas mais severas em pacientes com RVU e obstrução do que em pacientes que apresentaram apenas RVUP. Obstrução combinada com RVU certamente produz pressões retrógradas mais elevadas e sustentadas que o RVU isolado. Cussen (76), em 1971, em 21 crianças com RVU, identificadas no estudo de 747 necrôpsias consecutivas, encontrou uma associação muito significativa entre RVU e displasia, na ausência de obstrução uretral. Stecker, Rose e Gillenwater (380), em 1973, também encontraram rins displásicos em 6 crianças com RVUP.

Em 1969, Lyon, Marshall e Tanagho (249) constataram que a percentagem de pacientes com RVU pode ser prevista pela avaliação da configuração e posição dos orifícios ureterais. Vermillion e Heale (405), em 1973, estudando 134 orifícios ureterais em 67 pacientes maiores de 12 anos, verificaram que em todos os 45 rins com cicatrizes cujos ureteres apresentavam RVUP, os orifícios eram anormais e, dos 52 rins com cicatrizes em que não se conseguiu documentar RVUP, 79% mostravam anormalidades nos orifícios que permitiam pressupor a presença de RVUP no passado. Em 1975, Mackie e Stephens (259, 260), ao estudarem rins com duplicação pieloureteral completa, demonstraram uma associação muito significativa entre a posição do orifício ureteral e a presença ou não de lesões renais: orifícios ureterais localizados na zona normal resultam em ureteres e rins normais; deslocamentos craniais ou caudais do orifício originam anormalidades renais, e quanto maior o deslocamento, maior a alteração no rim. 0

extremo, em qualquer direção, se faz acompanhar de displasia severa. Estes autores concluíram que havia uma relação causal entre as lesões encontradas e a distância de origem do broto ureteral da porção média do ducto mesonéfrico. Sugerem eles que infecção, quando detectada em algum momento da infância, talvez apenas revele um estado anormal pré-existente no rim. As relações entre a posição do orifício e os achados renais, embora mais frequentes quando há duplicação pieloureteral completa, também se aplicam a rins e ureteres não duplicados. Entretanto, para se adotar esta explicação para as alterações radiológicas observadas em pacientes com RVUP, é necessário que os orifícios ureterais sejam anormais.

Babcock, Keats e King (17), em 1976, analisando a evolução radiológica de 62 pacientes com RVUP submetidos, com sucesso, à cirurgia anti-refluxo, em que não observaram melhora nas lesões renais, concluíram que estas alterações presentes em rins com RVUP são, geralmente, mais bem explicadas pela combinação de disgenesia e infecção.

#### 1.6 - Nefropatia do Refluxo

A necessidade de individualizar as lesões renais dependentes de RVUP foi levantada, pela primeira vez, em 1962, por Hinman e Hutch (167) que descreveram o que eles chamaram de "pielonefrite do refluxo", em 9 pacientes jovens sem história de IU de longa duração. Definiram esta entidade como um estágio intermediário entre a PNC de origem hematológica e linfática e a hidroureteronefrose infectada da uropatia obstrutiva. Na pielonefrite do refluxo, havia atrofia renal e RVU, na ausência de obstrução. Em 1968, Scott e Stansfeld (353) se referem à ocorrência de "refluxo ureteral e cicatrizes renais". Em 1969, Ambrose (6) também emprega a expressão "pielonefrite do refluxo" para designar as lesões renais dependentes de RVUP e surtos repetidos de IU. Em 1971, Stickler e colaboradores (387) analisaram a possibilidade da existência de uma "nefrite intersticial primária com refluxo". Em 1972, Heale, Vermillion e Rolleston (159), estudando 64 pacientes com PNC, observaram que a maioria deles constituía uma população homogênea caracterizada pela presença

de cicatrizes renais dependentes de RVUP na infância e sugeriram que se denominasse esta condição de "rim do refluxo". Nesse mesmo ano, Heale e colaboradores (158) propõem, pela primeira vez na literatura, o nome de "nefropatia do refluxo". Em 1973, Bailey (18) que pertence ao mesmo grupo de pesquisadores do "Christchurch Hospital" da Nova Zelândia, publica o artigo que é considerado o marco inicial na definição da nefropatia do refluxo.

A denominação de nefropatia do refluxo, defendida e adotada por vários autores (175, 204, 326, 357, 409), marca a in dependência desta entidade da PNC, individualizando mais uma nefrite intersticial crônica. A demonstração de RVUP associado a cicatrizes no parênquima renal e dilatação caliceal com perda de impressões papilares facilita o diagnóstico diferencial com outras causas de rim contraído (obstrução, isquemia, necrose papilar, principalmente) e enfatiza o fato de que o RVUP é o elemento mais importante na gênese das lesões do rim.

### 1.7 - Objetivos

Hã três atitudes médicas básicas no manuseio de portadores de patologias renais. Numa etapa o paciente é tratado du rante o período de sua enfermidade, mas, como a etiologia da nefropatia é desconhecida, a conduta terapêutica é principalmente sintomática e guarda, ainda, muito do antigo misticismo vinculado ao exercício da Medicina. Esta atuação é muito valorizada pe lo paciente e pelo médico, mas, apesar de indispensável, não implica medidas capazes de atuar no mecanismo básico da doença. O custo é alto, requer tempo e muita habilidade por parte do médico. Uma outra fase, em que se manipula com as conseqüências tar dias da nefropatia, cujo curso evolutivo não se pôde modificar, consiste numa tentativa de compensar seus efeitos incapacitantes. A vida dos pacientes sô pode ser mantida através de métodos extremamente dispendiosos e que têm muito de espetacular por que envolvem o uso de aparelhos sofisticadíssimos e de procedimentos tais como o transplante de órgãos, que são apresentados como triunfos terapêuticos quando, na realidade, são resultantes da impotência de impedir a evolução dos pacientes até a insufici

ência renal terminal. Esta etapa requer, continuamente, o incremento de recursos hospitalares especializados, e pessoal altamente treinado. Há uma outra fase que, lamentavelmente, ainda recebe muita pouca atenção, mas é a única na qual toda a tecnologia empregada é plenamente eficaz porque o conhecimento adequado da etiopatogenia permite que a prevenção e o tratamento precoces altem de modo favorável o curso evolutivo da enfermidade.

Nefropatia do refluxo pode não ser a causa mais comum de insuficiência renal crônica em crianças e em adultos jovens, mas é, das etiologias preveníveis, a mais freqüente. É dentre os portadores de IU que se reconhece a maioria dos indivíduos com RVUP. Os custos para a identificação e tratamento precoces daqueles pacientes com IU em risco de desenvolverem deficit de filtração glomerular foram calculados por Menz (276) e, quando comparados aos custos e às dificuldades, tanto sócio-econômicas como éticas, ligadas ao manuseio de crianças com insuficiência renal crônica, tornam obrigatório que os nefrologistas, especialmente os envolvidos no atendimento de crianças, busquem uma maneira que permita o diagnóstico precoce do RVUP e, para isso, os conhecimentos sobre sua história natural são fundamentais.

Preocupada com estes aspectos, iniciamos, em janeiro de 1973, um estudo prospectivo para avaliar as repercussões renais, anatômicas e funcionais de RVUP, e os fatores envolvidos no diagnóstico desta condição anormal, presente desde o nascimento, no qual se incluíram somente crianças que não haviam sido anteriormente investigadas no que se refere ao seu aparelho urinário e que, portanto, nos permitiram estudar os efeitos de RVUP não tratado.

Relataremos, neste trabalho, os achados presentes no momento do diagnóstico. Todos os pacientes estão sendo acompanhados e, em relatos anteriores e em outros já em preparação, analisaram-se aspectos referentes à evolução e à conduta terapêutica de crianças com RVUP. Com base nos achados no momento do diagnóstico de RVUP, nossa preocupação centrou-se, fundamentalmente em:

a) analisar a idade em que o diagnóstico de RVUP costuma ser feito em nossa população alvo, as indicações para a reali

zação de uretrocistografia que permitem o reconhecimento desta a normalidade e a sua prevalência e características nos 2 sexos;

b) avaliar, pela urografia excretória, a presença e a intensidade da nefropatia do refluxo e estimar a sua prevalência na amostra com RVUP;

c) estudar a influência do tempo de exposição e do grau de RVUP não tratado sobre a presença de nefropatia do reflu xo;

d) avaliar a pressão arterial de crianças com RVUP e estimar a prevalência de hipertensão arterial no momento do diag nóstico do RVUP;

e) estudar as repercussões funcionais sobre o rim, de RVUP não tratado, através da dosagem de creatinina sérica e da prova de concentração urinária.

## 2 - MATERIAL & MÉTODO

## 2 - MATERIAL & MÉTODO

### 2.1 - Material

Foram incluídos neste estudo prospectivo todos os pacientes nos quais se diagnosticou RVUP, no período compreendido entre janeiro de 1973 e outubro de 1976 e que atendiam aos seguintes critérios:

- a) idade entre 0 e 14 anos;
- b) não realização prévia de qualquer investigação radiológica ou procedimento endoscópico ou cirúrgico no aparelho urinário;
- c) ausência de IU, pelo período mínimo de 4 semanas, antes da execução do estudo radiológico do aparelho urinário;
- d) visualização adequada dos contornos renais na urografia excretória.

Foram estudados 59 pacientes sucessivos, provenientes de clínica particular ou previdenciária atendidos, por nós, no Centro de Nefrologia Infantil de Porto Alegre (CENIPA), que é uma entidade privada, e no Hospital Ernesto Dornelles, da Associação dos Funcionários Públicos do Estado do Rio Grande do Sul.

## 2.2 - Método

O diagnóstico de RVUP foi feito pela uretrocistografia miccional. Todas as crianças foram avaliadas clínica, laboratorial e radiologicamente, segundo o método e os critérios estabelecidos para a realização deste trabalho e que serão descritos a seguir.

Todos os documentos radiológicos foram classificados, quanto aos graus de RVUP e de nefropatia do refluxo, independentemente, por 3 observadores e, quando havia discordância, as radiografias eram revisadas e discutidas em conjunto e são então classificadas, e os dados registrados no protocolo. Concluído o período de estudo, todas as urografias e uretrocistografias foram analisadas juntamente com o radiologista. Até dezembro de 1975, os achados anormais dependentes de nefropatia do refluxo, na urografia, eram apenas descritos. Quando Smellie (363) propôs sua classificação quanto à intensidade radiológica do comprometimento renal em portadores de RVUP, todas as radiografias foram revistas e classificadas e, a partir desse momento, passou-se a classificar, já quando da execução da urografia, a intensidade da nefropatia do refluxo.

Do prontuário de cada paciente, no momento do atendimento, retiraram-se os dados que nos propusemos analisar e que foram registrados no protocolo pré-estabelecido, que incluía:

- a) características da amostra estudada: idade, sexo e cor;
- b) resultados das uroculturas realizadas, imediatamente e 4 semanas depois da consulta inicial;
- c) indicação para a solicitação de uretrocistografia que permitiu o diagnóstico de RVUP;
- d) características do RVUP, na uretrocistografia miccional: ocorrência uni ou bilateral; em casos de duplicação pieloureteral completa, sua presença nos ureteres tópico e ectópico e grau de RVUP;
- e) características das unidades renais submetidas a RVUP, na urografia: ocorrência de unidades renais sem e com ne

fropatia do refluxo, o que permitiu a divisão dos pacientes em 2 grupos. Nos portadores de nefropatia do refluxo avaliou-se sua presença uni ou bilateral e a intensidade da nefropatia do refluxo;

f) média dos valores de pressão arterial;

g) resultado da dosagem de creatinina sérica;

h) resultado da prova de concentração urinária, em crianças com idade igual ou superior a 2 anos;

i) diagnóstico retrospectivo de refluxo intra-renal.

A seqüência da investigação e os critérios adotados foram:

## 2.2.1 - Diagnóstico e tratamento da infecção urinária

2.2.1.1 - *Diagnóstico de infecção urinária* - O diagnóstico de IU foi feito através da urocultura. Em cada paciente foram realizados, antes do estudo radiológico, pelo menos, 2 exames bacteriológicos de urina, com 4 semanas de intervalo entre eles. As crianças com urocultura inicial positiva foram tratadas conforme o descrito na seção 2.2.1.2, e nelas, o exame de controle foi feito na vigência de medicação supressiva.

Colheu-se urina por punção e aspiração suprapúbica, segundo a técnica descrita por Pryles (315) e por Nelson e Peters (291).

A urocultura foi executada pelo método de semeadura em placa (em superfície), em meio de MacConkey, com repicagens posteriores em outros meios de cultura: Costa Vernin, Simmons, citrato (CVSimCi) e caldo (tripticase Soy Broth) (374).

Para a avaliação dos resultados considerou-se a presença de qualquer contagem de germes, na urocultura, como indicativa de IU (28, 113, 237, 315, 335, 336).

2.2.1.2 - *Tratamento da infecção urinária* - Todos os pacientes com IU foram tratados com o mesmo esquema terapêutico, que incluíam medidas de ordem geral e medicação antibacteriana. As medi

das de ordem geral compreenderam ingestão abundante de líquidos (8, 219, 370), esvaziamento vesical completo e freqüente (234) e cuidados com a higiene perineal, especialmente em meninas (306, 368) e com a manutenção de um hábito intestinal normal (293, 321, 420). Como medicação antibacteriana, preferiu-se sempre a nitrofurantoína (19, 238, 269, 296) ou a combinação sulfa-trimetoprim (54, 112, 153, 238, 364, 399, 417), que foram administradas em doses plenas (7mg/ kg/ dia, em nitrofurantoína ou 6mg/ kg/ dia, em trimetoprim), por 7 dias, e mantidas, em doses supressivas (64, 94, 143, 153, 298), equivalentes a 3mg/ kg/ dia, em nitrofurantoína ou trimetoprim, até depois da realização da investigação radiológica do aparelho urinário.

2.2.2 - Diagnóstico de refluxo vesicoureteral primário - Definiu-se RVUP como a regurgitação de urina através de uma junção ureterovesical congenitamente incompetente, por defeito intrínseco da junção. Incluíram-se todos os casos de RVU dependentes de deficiência ureterotrigonal ou de anormalidades ureterais, tais como duplicação ureteral completa, ectopia do orifício ureteral e ureterocele e que não se associaram a outras patologias do aparelho urinário, tais como obstrução ao fluxo de urina vesical, bexiga neurogênica, processos inflamatórios que comprometem a junção ureterovesical, litíase vesical, extrofia e outras anomalias anatômicas de bexiga, síndrome da tríade ou procedimentos realizados na junção ureterovesical, que alteram seu funcionamento normal.

Diagnosticou-se RVUP pela uretrocistografia miccional, realizada por radiologistas treinados no atendimento de crianças. Durante o procedimento, todas permaneciam acordadas, não tendo nenhuma delas recebido sedativos ou anestésicos (1, 71, 352, 408, 438). Considerou-se obrigatória a presença de urina estéril (75, 217, 252, 297, 368, 411), pelo período mínimo de 4 semanas antes da uretrocistografia. Os pacientes com urocultura inicial positiva foram radiografados na vigência de medicação supressiva. A pós assepsia rigorosa, foi feita sondagem uretral. Aspirada a urina existente na bexiga, injetou-se, em seguida, pela sonda, solução de contraste que contém, em média, 150mg de iodo/ ml, utilizando-se a pressão hidrostática da própria solução, que é colo

cada a 60 ou 80 cm de altura em relação à mesa onde está o paciente. O período de enchimento vesical foi controlado por radioscopia, através de intensificador de imagem e circuito de televisão. Evidenciou-se distensão completa da bexiga pela contração do trígono ou pela manifestação espontânea do desejo de urinar. Quando isto ocorria, a criança era colocada em posição oblíqua anterior esquerda e, assim que iniciava a micção, o cateter era retirado. Foram obtidos filmes focados da região do trígono, que incluía a porção terminal dos ureteres, e das regiões renais. Em geral, um filme contendo 4 exposições e uma radiografia abdominal com o paciente em decúbito dorsal, associados ao controle da radioscopia foram suficientes para detectar qualquer anormalidade miccional.

*2.2.2.1 - Características do refluxo vesicoureteral primário* - De acordo com o aspecto apresentado na ureterocistografia miccional, o RVUP foi classificado em unilateral, quando ocorria em 1 dos ureteres ou em ureteres homolaterais, em casos com duplicação ureteral completa, e em bilateral quando em ureteres contralaterais.

Em portadores de duplicação ureteral completa, registrou-se a presença de RVUP no ureter tópico, que é o que drena o segmento inferior do rim duplicado, e no ectópico, que drena o segmento superior.

Quanto à intensidade, o RVUP foi classificado em 4 graus, conforme proposto por Hodson (174, 176):

- Grau I - refluxo vesicoureteral apenas no terço distal do ureter.
- Grau II - refluxo vesicoureteral atinge o rim, mas não há dilatação ureteropielocaliceal.
- Grau III - refluxo vesicoureteral atinge o rim, há dilatação ureteropielocaliceal, durante a fase de esforço miccional máximo, com aspecto normal, após.
- Grau IV - refluxo vesicoureteral intenso, com dilatação ureteropielocaliceal persistente.

2.2.3 - Diagnóstico radiológico de nefropatia do refluxo - Avaliaram-se, radiologicamente, as repercussões renais dependentes de RVUP, através da urografia excretória, realizada, preferentemente, no mesmo dia da uretrocistografia miccional e executada depois deste exame.

Para a urografia excretória, dispensou-se, muitas vezes, especialmente em crianças menores, a limpeza intestinal, já que estava assegurado o recurso da tomografia. Dependendo da faixa etária dos pacientes, foi feita uma pausa alimentar de 4 a 6 horas, mas não houve restrição à ingestão de água. Não se deu preferência a nenhuma solução de contraste, mas as mais utilizadas foram os compostos triiodados do grupo diatrizoato e iodotalamato. O volume de contraste injetado por via endovenosa variou de acordo com a idade, o peso e a função renal dos pacientes. Como cálculo básico empregou-se 600mg de iodo/ kg de peso até a idade de 2 anos e 300mg/ kg de peso, em crianças maiores.

Durante todos os procedimentos radiológicos, especial atenção foi dispensada no sentido de expor, sempre, a criança à menor quantidade possível de irradiação.

Considerou-se como uma unidade renal o rim ou o segmento renal, em caso de duplicação pieloureteral, submetido a RVUP.

Para o diagnóstico de nefropatia do refluxo adotaram-se os critérios estabelecidos por Hodson (171, 172):

a) cicatriz - corresponde a uma área focal extensa de diminuição do parênquima renal, situada entre o cálice e a superfície externa do rim;

b) alterações papilares - compreendem destruição e retração da papila, as quais tornam o contorno do cálice rombo.

Considerou-se necessária a presença destes 2 sinais para o diagnóstico de nefropatia do refluxo. As unidades renais foram classificadas em 2 grupos, sem e com nefropatia do refluxo, de acordo com a presença ou não destes achados.

2.2.3.1 - *Características da nefropatia do refluxo* - Quanto à localização, classificou-se a nefropatia do refluxo em uni e bilateral. Em casos unilaterais, registrou-se sua ocorrência à di -

reita e à esquerda e, em casos de rins duplicados, sua presença nos segmentos inferior e/ou superior.

As unidades renais com nefropatia do refluxo foram classificadas, quanto à intensidade, em 4 graus, conforme proposto por Smellie, em 1975 (363):

Grau a - lesão moderada. No máximo 2 áreas com cicatrizes, geralmente polares.

Grau b - lesão severa. Cicatrizes generalizadas com algumas áreas de parênquima renal normal entre elas.

Grau c - atrofia generalizada de todo o parênquima renal. Lesão tipo pressão retrógrada.

Grau d - rim contraído, com pouca ou nenhuma função, indistinguível, radiologicamente, do rim hipoplásico ou displásico. Corresponde a um rim de "estágio final".

2.2.4 - Avaliação da pressão arterial - Mediu-se a pressão arterial de todos os pacientes na primeira consulta e em 2 visitas subsequentes. Aguardou-se sempre que a criança estivesse confortável e o mais tranqüila possível. Em cada ocasião foram feitas 3 verificações da pressão arterial. Para efeito de comparação dos resultados, utilizou-se a pressão medida nos membros superiores, com o paciente em decúbito dorsal.

Empregou-se o método auscultatório. Atenção especial foi dada à escolha do manguito, que foi julgado como adequado quando cobria 2/3 do antebraço e, quando isto não foi possível, optou-se pelo manguito maior (25, 42, 232, 241, 244, 318).

Para cada criança, registrou-se, no protocolo, a média aritmética dos 9 valores de pressão arterial. Considerou-se como hipertensão arterial a presença de uma média igual ou superior a 80 mmHg, independente da idade da criança (51).

2.2.5 - Avaliação da filtração glomerular - Avaliou-se a filtração glomerular, em todos os pacientes, pela dosagem da creatinina sérica, que foi executada no momento do diagnóstico do RVUP,

em amostras de sangue colhidas pela manhã.

A técnica de dosagem da creatinina sérica baseia-se na quantificação de um pigmento âmbar - picrato de creatinina alcalino - através da reação de Jaffé. Usou-se o método de Owen e colaboradores (160), que isola a creatinina de seus interferentes, através de um adsorvente, o reativo de Lloyd (silicato de alumínio). Após, ela é reabsorvida em solução alcalina, efetuando-se a quantificação. As dosagens foram realizadas em duplicata, com controle de qualidade (padrões de referência).

As faixas de desvios da média considerados como não significativos foram os propostos por Barratt (24) (ver tabela I). Considerou-se como deficit de filtração glomerular quando a creatininemia estava 2 desvios-padrões acima da média para a idade.

TABELA I

*Valores normais de creatinina sérica:  
distribuição segundo a idade  
dos pacientes*

IDADE	MÉDIA	AMPLITUDE (Média $\pm$ 2 desvios-padrões)
0 - 2 semanas.....	0,50	0,34 - 0,66
2 - 26 semanas....	0,39	0,23 - 0,55
26 - 52 semanas....	0,32	0,18 - 0,46
2 anos.....	0,32	0,20 - 0,44
4 anos.....	0,37	0,25 - 0,49
6 anos.....	0,43	0,27 - 0,59
8 anos.....	0,48	0,31 - 0,65
10 anos.....	0,52	0,34 - 0,70
12 anos.....	0,59	0,41 - 0,78
Adulto masculino...	0,97	0,72 - 1,22
Adulto feminino....	0,77	0,53 - 1,01

FONTE: BARRATT, T.M. - Assessment of renal function in children. *Modern Trends in Pediatrics*, 4:181-215, 1 974.

2.2.6 - Avaliação da capacidade de concentração urinária - Avaliou-se a capacidade de concentração urinária somente em crianças com idade igual ou superior a 2 anos, através do teste de privação de água, idealizado por Edelman e colaboradores (87). A prova foi feita depois de comprovada a ausência de bacteriúria em 3 uroculturas sucessivas, realizadas com 1 mês de intervalo entre elas, no período imediato ao diagnóstico de RVUP. Quando o fluxo urinário era superior a 10 ml/ kg/ hora ou quando se suspeitava de dificuldades no cumprimento da dieta seca, o teste foi executado em ambiente hospitalar, sob supervisão direta da enfermeira. Suspendeu-se o exame toda vez que ocorreu perda ponderal equivalente a 3% do peso corporal.

As crianças foram submetidas à dieta seca, iniciada após a refeição matinal usual, e mantida até a conclusão da prova, na manhã seguinte. Colheu-se urina durante um período de 12 horas (das 19 h às 7 h). A osmolaridade foi medida num osmômetro Fiske.

As faixas de desvios considerados não significativos foram os estabelecidos por Edelman e colaboradores (87), para crianças de 2 a 16 anos:  $1\ 089 \pm 110$  (873 a 1 305) mOsm/ kg de água. Não há diferenças quanto aos sexos e, em investigação clínica, estes mesmos autores (87) comprovaram que as diferenças entre os grupos etários não são significativas. Considerou-se deficit de concentração urinária quando a osmolaridade urinária obtida foi menor que 2 desvios-padrões da média.

2.2.7 - Critérios para o diagnóstico de refluxo intra-renal - A análise retrospectiva de todas as uretrocistografias miccionais permitiu a identificação de refluxo intra-renal sempre que se visualizou contraste no interior do parênquima renal (264).

2.2.8 - Análise estatística - Os dados de observação foram analisados estatisticamente. Na decisão sobre a significância de comparação de frequências encontradas ou de associação entre variáveis qualitativas foi utilizada a distribuição qui-quadrado. Os testes de significância nas comparações entre médias foram realizados através das distribuições t e F, esta última, na comparação múltipla de médias, mediante a análise da variância, bem como na determinação de diferenças mínimas significativas.

## **3- RESULTADOS**

# 3 - RESULTADOS



Baseados no método e nos critérios descritos na seção anterior, obtiveram-se os seguintes resultados:

## 3.1 - Características da Amostra com Refluxo Vesicoureteral Primário

Durante o período compreendido entre janeiro de 1973 e outubro de 1976, 59 pacientes preencheram os critérios para a inclusão neste estudo. As características gerais da amostra estão no quadro I e no gráfico 1. No momento do diagnóstico de RVUP, os limites das idades das crianças foram 39 dias e 12 anos, sendo a idade média de 3 anos e 6 meses e a mediana de 2 anos e 6 meses. Para uma melhor avaliação dos resultados, os pacientes foram divididos em 3 faixas etárias, que ficaram assim constituídas:

- a) lactentes (de 1 mes a 2 anos, exclusive): 23 casos;
- b) pré-escolares (de 2 a 6 anos, exclusive): 24 casos;
- c) escolares (de 6 a 12 anos, inclusive): 12 casos.

Na amostra estudada, havia 41 crianças do sexo feminino e 18 do masculino. A relação entre as meninas e os meninos foi, respectivamente, de 2,3:1,0. A análise estatística mostrou

uma prevalência significativamente maior de RVUP no sexo feminino para  $p < 0,02$  ( $\chi^2 = 5,71$ ;  $gl = 1$ ).

Na tabela II e no gráfico 2 relacionou-se o sexo dos pacientes com a faixa etária em que foi feito o diagnóstico de RVUP nas 59 crianças estudadas. Cinquenta e oito pacientes com RVUP eram de cor branca e 1 preto.

## QUADRO I

PACIENTES COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO  
CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

CASO Nº	PACIENTE	Nº REGISTRO	IDADE	SEXO	COR
01	S.M.	C*-002	2a 5m	F	B
02	C.H.	C-014	4a 8m	F	B
03	S.S.	C-019	1a 2m	F	B
04	K.L.	H**083.447	1a 6m	F	B
05	C.H.	C-021	1a 3m	F	B
06	P.P.L.	C-038	8a	M	B
07	M.I.P.	C-042	3m	F	B
08	C.M.B.	C-056	6a 6m	F	B
09	D.F.	C-059	5a	F	B
10	H.H.S.	C-089	1a 9m	F	B
11	D.B.	C-096	1a 7m	M	B
12	F.W.	C-098	4a 9m	F	B
13	M.G.M.	C-101	8a	F	B
14	A.S.	C-103	7m	M	B
15	E.T.	C-126	9a 5m	M	B
16	M.S.	C-147	3a	M	B
17	M.Q.	C-167	12a	M	B
18	F.S.	C-168	1a 6m	M	B
19	J.P.	C-170	2a	F	B
20	R.P.	C-208	1a 6m	M	B
21	R.C.B.	C-264	3a	M	P
22	R.R.	C-274	7a 8m	F	B
23	L.S.	C-282	4a 7m	F	B
24	V.M.	C-304	3a 5m	F	B
25	J.C.	C-308	2a 3m	F	B

## QUADRO I

PACIENTES COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO  
 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

(continuação)

CASO Nº	PACIENTE	Nº REGISTRO	IDADE	SEXO	COR
26	M.C.M.	C-311	4a 3m	F	B
27	G.A.	C-312	2a	M	B
28	C.B.	C-314	10a 10m	F	B
29	L.G.	C-341	3a 6m	F	B
30	C.O.	C-344	2a 6m	F	B
31	P.G.S.	C-347	39d	M	B
32	L.B.	H-115.901	9a 3m	F	B
33	C.F.	C-374	2a 7m	F	B
34	R.B.	C-383	7a 2m	F	B
35	R.M.A.	C-390	6m	F	B
36	A.D.Jr.	C-391	1a 4m	M	B
37	R.S.	C-394	1a 3m	F	B
38	S.L.S.	C-403	2a 6m	M	B
39	F.S.	C-419	11m	F	B
40	M.E.S.	C-436	4a 2m	F	B
41	R.L.	C-465	1a 1m	F	B
42	R.G.	C-475	3a 6m	F	B
43	M.R.S.	C-480	8a 11m	F	B
44	M.J.	C-484	3a	F	B
45	N.P.	C-492	7m	F	B
46	P.B.	C-498	2a	F	B
47	V.G.S.	C-507	5a 7m	M	B
48	C.E.A.	C-518	1a	M	B
49	R.B.	C-523	1a 3m	F	B
50	K.H.	H-118.251	4a 2m	F	B
51	A.L.	C-589	1a 5m	F	B
52	C.A.S.	H-118.831	45d	M	B
53	S.S.	H-124.049	3m	F	B
54	M.E.	H-124.245	6a 1m	F	B
55	A.L.P.	C-612	6a 10m	F	B
56	L.S.	C-617	1a 1m	F	B
57	C.B.	C-620	2a	M	B
58	L.F.S.	C-720	5a	M	B
59	C.F.	C-723	1a 3m	F	B

•: Centro de Nefrologia Infantil de Porto Alegre

••: Hospital Ernesto Dornelles

GRÁFICO 1

PACIENTES COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO  
CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

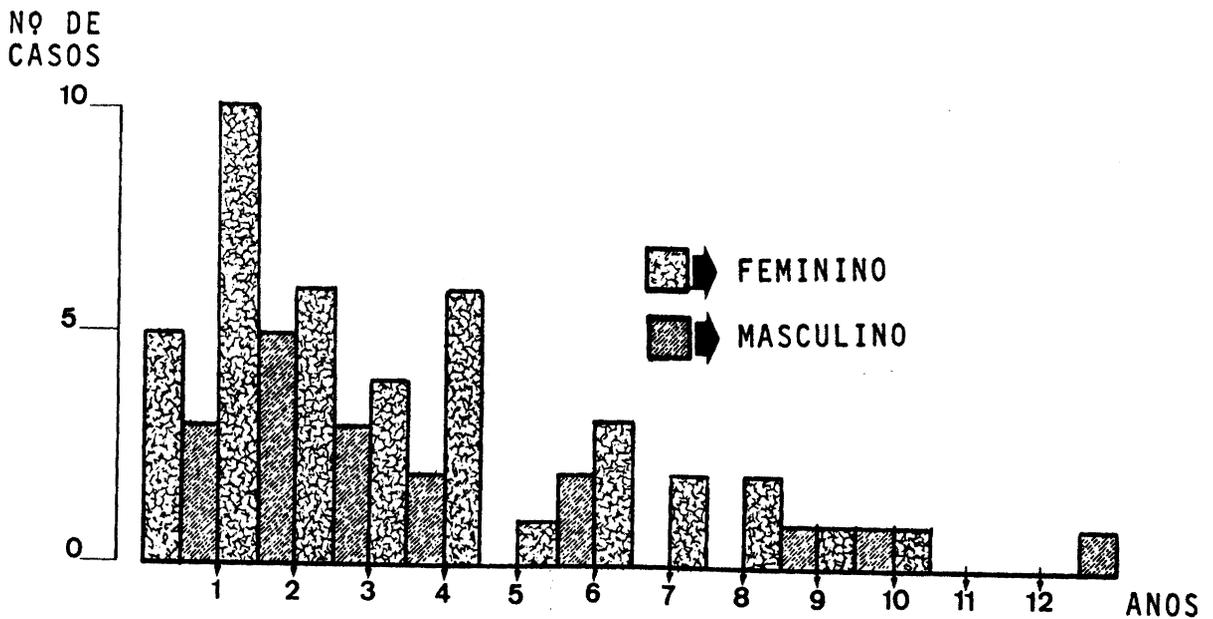


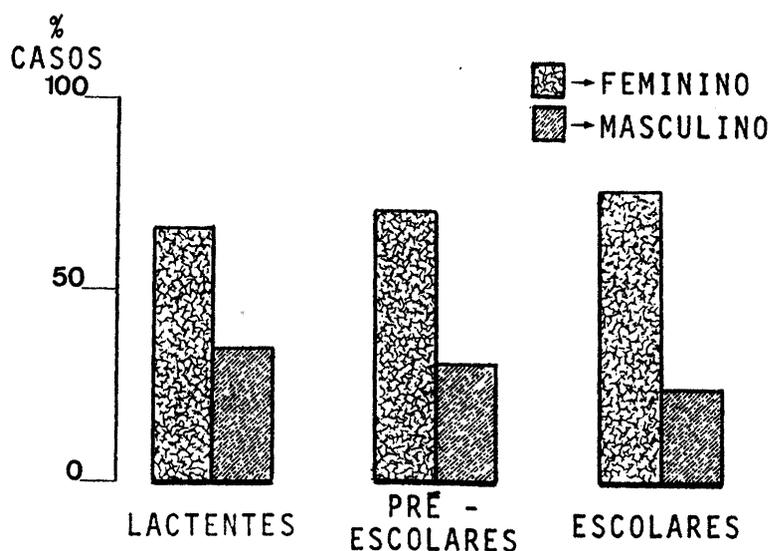
TABELA II

*Amostra com refluxo vesicoureteral primário:  
distribuição dos casos quanto ao se  
xo e às faixas etárias*

SEXO	LACTENTES		PRÉ-ESCOLARES		ESCOLARES		TOTAL	
	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)
Feminino..	15	65,2	17	70,8	9	75,0	41	69,5
Masculino..	8	34,8	7	29,2	3	25,0	18	30,5
TOTAL.....	23	100,0	24	100,0	12	100,0	59	100,0
Razão F:M	1,9:1,0		2,4:1,0		3,0:1,0		2,3:1,0	

GRÁFICO 2

AMOSTRA COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO:  
DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS QUANTO AO SE  
XO E ÀS FAIXAS ETÁRIAS



### 3.2 - Diagnóstico e Tratamento da Infecção Urinária

Os 59 pacientes foram submetidos à punção e aspiração suprapúbica para colheita de urina para urocultura. Não se verificou nenhuma complicação decorrente deste procedimento. A urocultura inicial foi positiva em 52 crianças (88,1%), sendo 39 do sexo feminino e 13 do masculino e, nas 7 restantes, 2 do sexo feminino e 5 do masculino (11,9%), ela foi negativa. Estes resultados aparecem no quadro II.

Os 52 pacientes com IU foram tratados conforme o esquema descrito na seção 2.2.1.2. O exame bacteriológico de controle foi realizado 4 semanas depois da urocultura inicial, com resultado negativo em todos os 59 pacientes. Cinquenta e dois pacientes fizeram a urocultura de controle enquanto recebiam medicação antibacteriana em doses supressivas.

### 3.3 - Diagnóstico de Refluxo Vesicoureteral Primário

As 59 crianças foram submetidas à uretrocistografia miccional, sendo que 52 delas na vigência de medicação supressiva. Não houve, na amostra estudada, nenhuma das complicações relatadas (250) em pacientes pediátricos nos quais se realiza este tipo de investigação radiológica. No quadro II aparecem os resultados da uretrocistografia miccional nos 59 pacientes.

IU sem outras anormalidades foi a indicação mais frequente para a solicitação da uretrocistografia. Cinco pacientes foram investigados por apresentarem malformações de outros órgãos ou sistemas: 2 da via biliar (casos nº 52 e 53), sendo que em 1 deles havia, também, IU; 2 eram portadores de atresia de esôfago (casos nº 39 e 51), ambos sem IU e, em 1 outro (caso nº 54), havia associação VATER com IU. Três pacientes, todos com uroculturas iniciais negativas, foram submetidos à uretrocistografia miccional, em 2 (casos nº 17 e 47) durante a investigação etiológica de insuficiência renal crônica, e no terceiro (caso nº 15) por ser portador de hipertensão arterial. O paciente nº 6 apresentou um episódio de hematúria macroscópica, na ausência de IU, e a urografia mostrou dilatação pieloureteral. A uretrocistografia, realizada a seguir, revelou RVUP. Na tabela III, vemos as indicações para a solicitação de uretrocistografia miccional que levaram ao diagnóstico de RVUP nos 59 pacientes.

TABELA III

*Amostra com refluxo vesicoureteral primário:  
indicações para a solicitação de  
uretrocistografia miccional*

INDICAÇÕES PARA A URETROCISTOGRAFIA	FEMININO		MASCULINO		TOTAL	
	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)
IU* sem outras anormalidades.....	37	90,3	13	72,3	50	84,7
Malformações congênitas:						
- da via biliar.....	1	2,4	1	5,5	2	3,4
- atresia de esôfago..	2	4,9	0	0,0	2	3,4
- associação VATER....	1	2,4	0	0,0	1	1,7
Insuficiência renal crônica.....	0	0,0	2	11,1	2	3,4
Hipertensão arterial....	0	0,0	1	5,5	1	1,7
Hematúria macroscópica..	0	0,0	1	5,5	1	1,7
TOTAL.....	41	100,0	18	100,0	59	100,0

\*: Infecção urinária

3.3.1 - Características do refluxo vesicoureteral primário - Nos 59 pacientes, o RVUP foi unilateral em 37 e bilateral em 22. Dos unilaterais, em 18 crianças ele ocorreu à esquerda e, em 19, à direita. Não houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) quanto à ocorrência uni ou bilateral de RVUP ( $\chi^2=3,80$ ;  $gl=1$ ), assim como quanto à sua localização à direita ou à esquerda, nos casos unilaterais.

Nos 5 casos com duplicação pieloureteral completa, havia RVUP no ureter tópico em todos eles, sendo 1 à direita e 4 à esquerda. Em 2 pacientes, ocorreu, simultaneamente, RVUP, também, no ureter ectópico, em ambos à esquerda (casos nº 16 e 59). Numa menina (caso nº 55), havia RVUP bilateral, sendo que à esquerda no ureter tópico de um rim duplicado.

Nos 59 pacientes estudados havia 83 ureteres com RVUP (ver quadro II).

Quanto à intensidade, o RVUP presente nos 83 ureteres foi classificado em 4 graus (cf. figs.1, 2, 3 e 4). No quadro II listaram-se o grau e a localização do RVUP em cada criança e na tabela IV e gráfico 3 está representada a distribuição dos graus de RVUP segundo o sexo dos pacientes.

#### QUADRO II

##### PACIENTES COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO: RESULTADO DA UROCULTURA INICIAL E CARACTERÍSTICAS DO REFLUXO VESICoureTERAL

Nº CASO	UROCULTURA INICIAL	GRAU DE REFLUXO VESICoureTERAL		OBSERVAÇÕES
		DIREITA	ESQUERDA	
01	+*	II		
02	+	II		
03	+	IV		
04	+	II	II	
05	+		II	
06	-**	II		
07	+	II		
08	+	III		Dupl. pieloureteral completa à D
09	+	II		

## QUADRO II

PACIENTES COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO:  
 RESULTADO DA UROcULTURA INICIAL E CARACTE  
 RÍSTICAS DO REFLUXO VESICoureTERAL  
 (continuação)

Nº CASO	UROcULTURA INICIAL	GRAU DE REFLUXO VESICoureTERAL		OBSERVAÇÕES
		DIREITA	ESQUERDA	
10	+		III	
11	+	II		
12	+		I	
13	+	II		
14	+	I		
15	-	IV	IV	
16	+		III t <sup>o</sup> pico III ect <sup>o</sup> pico	Dupl. pielourete ral completa b <sup>i</sup> lateral
17	-	IV	IV	
18	+	II		
19	+	I		
20	+	III		
21	+	III		
22	+	I	III	
23	+		I	
24	+	I		
25	+	III	IV	
26	+	II	II	
27	+	I		
28	+	II	IV	
29	+	II	III	
30	+	II	II	
31	+	III	III	
32	+	III	III	
33	+		II	
34	+	IV	I	
35	+		I	
36	+	II	II	
37	+		II t <sup>o</sup> pico	Dupl. pielourete ral completa a E
38	+		II	

## QUADRO II

PACIENTES COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO:  
 RESULTADO DA UROCULTURA INICIAL E CARACTE  
 RÍSTICAS DO REFLUXO VESICoureTERAL  
 (conclusão)

Nº CASO	UROCULTURA INICIAL	GRAU DE REFLUXO VESICoureTERAL		OBSERVAÇÕES
		DIREITA	ESQUERDA	
39	-	II		
40	+		I	
41	+	III	II	
42	+	III	I	
43	+	IV	IV	
44	+		II	
45	+	II	III	
46	+	III	III	
47	-		IV	
48	+		II	
49	+	II	II	
50	+	IV	IV	
51	-	I		
52	-		IV	
53	+		III	
54	+	III	III	
55	+	II	IV tópico	Dupl. pielourete ral completa a E
56	+		III	
57	+		I	
58	+	I		
59	+		II tópico II ectópico	Dupl. pielourete ral completa a E

\* : Urocultura inicial positiva

\*\* : Urocultura inicial negativa



Fig. 1 - RVUP grau I à esquerda (caso nº 23)

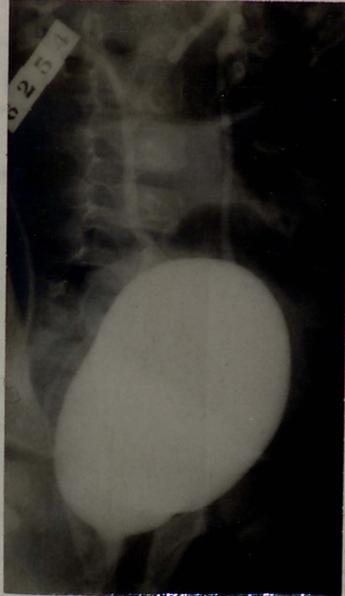


Fig. 2 - RVUP grau II bilateral (caso nº 30)



Fig. 3 - RVUP grau III à esquerda (caso nº 56)

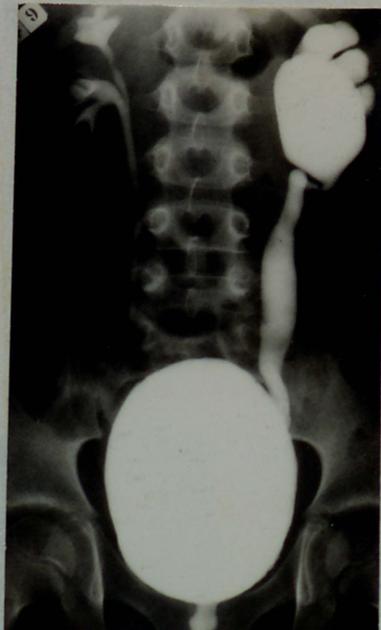


Fig. 4 - RVUP grau IV à esquerda no segmento inferior de um rim duplicado e grau II à direita (caso nº 55)

TABELA IV

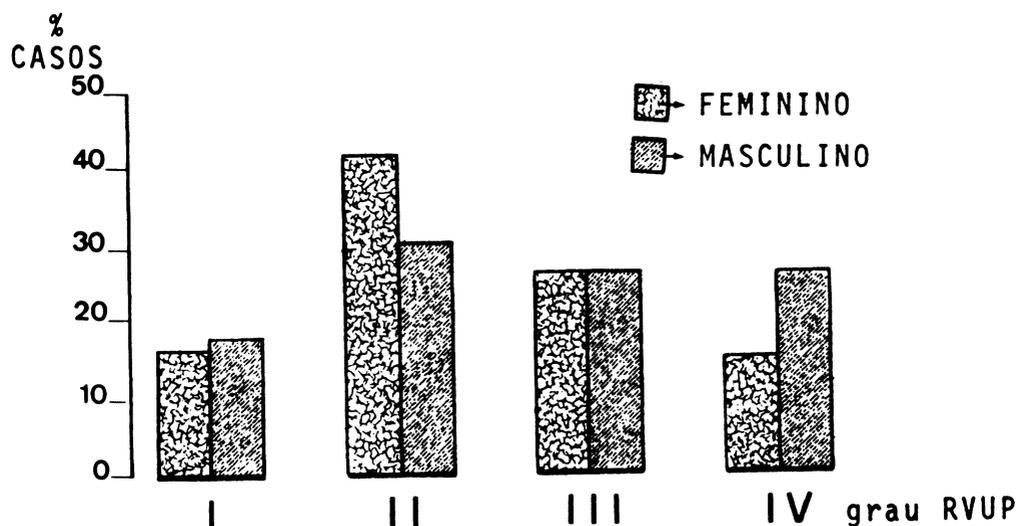
*Amostra com refluxo vesicoureteral primário:  
distribuição dos ureteres segundo o grau  
de refluxo e o sexo dos pacientes*

GRAU DE RVUP	FEMININO		MASCULINO		TOTAL	
	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)
I.....	10	16,7	4	17,4	14	16,9
II.....	25	41,7	7	30,4	32	38,6
III.....	16	26,6	6	26,1	22	26,5
IV.....	9	15,0	6	26,1	15	18,0
TOTAL.....	60	100,0	23	100,0	83	100,0

$$\chi^2 = 1,67$$

GRÁFICO 3

AMOSTRA COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO:  
DISTRIBUIÇÃO DOS URETERES SEGUNDO O GRAU  
DE REFLUXO E O SEXO DOS PACIENTES



A análise estatística não revelou associação significativa ( $p < 0,05$ ) entre o grau de RVUP e o sexo dos pacientes ( $\chi^2=1,67$ ;  $gl=3$ ).

Quando se analisou a distribuição dos ureteres segundo os graus de RVUP e as faixas etárias, verificou-se que dos 30 ureteres em lactentes, em 3 havia RVUP grau I, em 17 grau II, em 8 grau III e em 2 grau IV; dos 32 ureteres em pré-escolares havia, em 9, RVUP grau I, em 11, grau II, em 8, grau III e em 4, grau IV e dos 21 ureteres em escolares havia, em 2, RVUP grau I, em 4, grau II, em 6, grau III e em 9, grau IV. Estes dados são apresentados na tabela V e no gráfico 4.

TABELA V

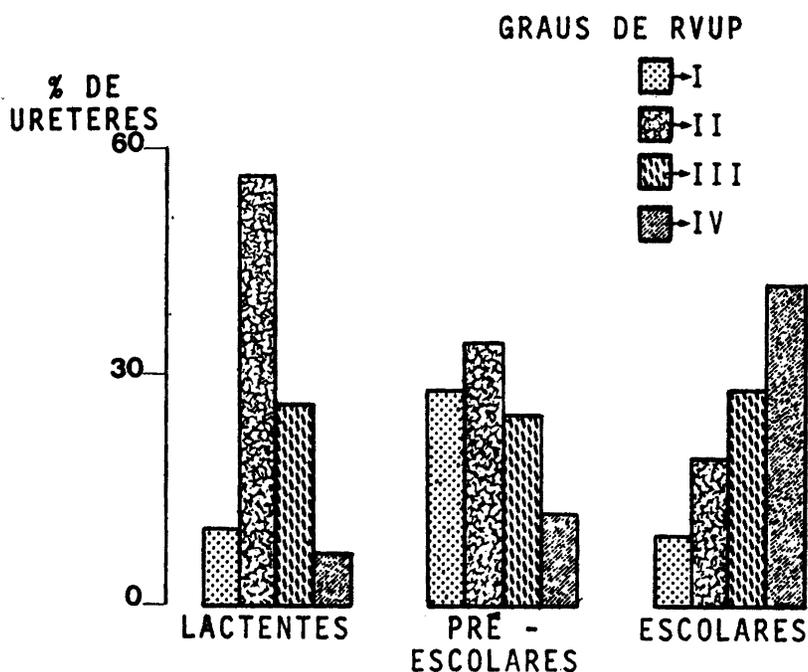
*Refluxo vesicoureteral primário: distribuição dos ureteres segundo o grau de refluxo e as faixas etárias*

GRAU DE RVUP	LACTENTES		PRÉ-ESCOLARES		ESCOLARES		TOTAL	
	Ureteres	(%)	Ureteres	(%)	Ureteres	(%)	Ureteres	(%)
I....	3	10,0	9	28,1	2	9,5	14	16,9
II...	17	56,7	11	34,4	4	19,0	32	38,5
III..	8	26,7	8	25,0	6	28,6	22	26,5
IV...	2	6,6	4	12,5	9	42,9	15	18,1
TOTAL	30	100,0	32	100,0	21	100,0	83	100,0

$\chi^2=18,45$

A análise estatística mostrou associação significativa para  $p < 0,05$  entre a faixa etária em que foi feito o diagnóstico de RVUP e a sua intensidade ( $\chi^2=18,45$ ;  $gl=9$ ).

GRÁFICO 4  
REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO: DISTRIBUIÇÃO  
DOS URETERES SEGUNDO O GRAU DE REFLUXO  
E AS FAIXAS ETÁRIAS



### 3.4 - Diagnóstico Radiológico de Nefropatia do Refluxo

Nos 59 pacientes, havia 83 unidades renais submetidas a RVUP. Na tabela VI e no gráfico 5, vemos a distribuição por pacientes e por unidades renais com RVUP, segundo o sexo e as faixas etárias dos pacientes, no momento do diagnóstico do refluxo. No quadro III, aparecem os dados obtidos durante a investigação radiológica de nefropatia do refluxo.

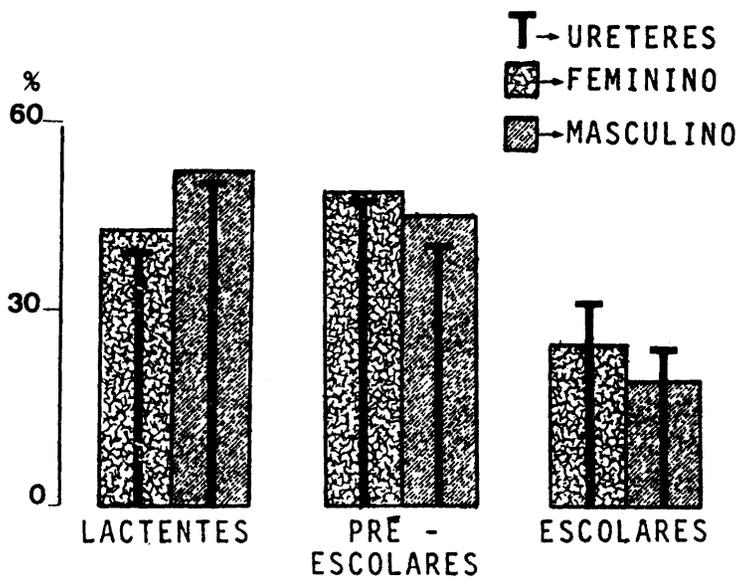
TABELA VI

*Amostra com refluxo vesicoureteral primário:  
distribuição por pacientes e por uni-  
dades renais com RVUP segundo o  
sexo e as faixas etárias*

FAIXA ETÁRIA	PACIENTES			UNIDADES RENAIIS		
	Fem. (%)	Masc. (%)	Total (%)	Fem. (%)	Masc. (%)	Total (%)
Lactentes.....	15 (36,6)	8 (44,4)	23 (39,0)	20 (33,3)	10 (43,5)	30 (36,1)
Prē-escolares...	17 (41,5)	7 (38,9)	24 (40,7)	24 (40,0)	8 (34,8)	32 (38,6)
Escolares.....	9 (21,9)	3 (16,7)	12 (20,3)	16 (26,7)	5 (21,7)	21 (25,3)
TOTAL.....	41 (100,0)	18 (100,0)	59 (100,0)	60 (100,0)	23 (100,0)	83 (100,0)

GRÁFICO 5

AMOSTRA COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO:  
DISTRIBUIÇÃO POR PACIENTES E POR UNI-  
DADES RENAIIS COM RVUP SEGUNDO O  
SEXO E AS FAIXAS ETÁRIAS



## QUADRO III

PACIENTES COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO: DIAGNÓSTICO  
RADIOLOGICO DE NEFROPATIA DO REFLUXO

CASO Nº	GRAU DE RVUP		GRAU DE NEFROPATIA DO REFLUXO	
	D	E	D	E
01	II		sem NR*	
02	II		sem NR	
03	IV		c	
04	II	II	sem NR	sem NR
05		II		sem NR
06	II		sem NR	
07	II		sem NR	
08	III		sem NR(inf.º)	
09	II		sem NR	
10		III		sem NR
11	II		sem NR	
12		I		sem NR
13	II		sem NR	
14	I		sem NR	
15	IV	IV	d	c
16		III III		sem NR(supt) sem NR(inf.)
17	IV	IV	b	d
18	II		sem NR	
19	I		sem NR	
20	III		sem NR	
21	III		a	
22	I	III	sem NR	b
23		I		sem NR
24	I		sem NR	
25	III	IV	a	b
26	II	II	sem NR	sem NR
27	I		sem NR	
28	II	IV	a	c
29	II	III	a	b
30	II	II	sem NR	sem NR
31	III	III	a	sem NR

## QUADRO III

PACIENTES COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO: DIAGNÓSTICO  
RADIOLOGICO DE NEFROPATIA DO REFLUXO  
(continuação)

CASO Nº	GRAU DE RVUP		GRAU DE NEFROPATIA DO REFLUXO	
	D	E	D	E
32	III	III	a	b
33		II		a
34	IV	I	c	a
35		I		sem NR
36	II	II	a	a
37		II		sem NR(inf.)
38		II		a
39	II		sem NR	
40		I		a
41	III	II	sem NR	sem NR
42	III	I	b	sem NR
43	IV	IV	c	c
44		II		sem NR
45	II	III	a	c
46	III	III	c	c
47		IV		c
48		II		sem NR
49	II	II	sem NR	sem NR
50	IV	IV	c	c
51	I		sem NR	
52		IV		b
53		III		sem NR
54	III	III	a	a
55	II	IV	sem NR	b(inf.)
56		III		sem NR
57		I		sem NR
58	I		sem NR	
59		II II		sem NR(sup.) a (inf.)

\* : Nefropatia do refluxo

† : Segmento superior de rim duplicado

§ : Segmento inferior de rim duplicado

3.4.1 - Prevalência de nefropatia do refluxo - O diagnóstico de nefropatia do refluxo, na urografia excretória, possibilitou que se estabelecesse sua prevalência na amostra estudada, no momento do diagnóstico do RVUP. A prevalência de nefropatia do refluxo foi calculada por número de pacientes e por número de unidades renais com RVUP.

3.4.1.1 - *Prevalência de nefropatia do refluxo por número de pacientes* - Quando se diagnosticou RVUP nas 59 crianças, a urografia mostrou que havia 34 sem e 25 com nefropatia do refluxo, o que resultou numa prevalência, nesta amostra, de 42,4%.

Ao se estabelecer a relação entre a presença de nefropatia do refluxo com o sexo dos pacientes, verificou-se que esta ocorreu em 17 das 41 meninas (41,5%) e em 8 dos 18 meninos (44,4%). A análise estatística não mostrou diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os sexos quanto à prevalência de nefropatia do refluxo ( $\chi^2 = 0,05$ ;  $gl = 1$ ).

Comparando-se a ocorrência de nefropatia do refluxo com a idade em que foi feito o diagnóstico de RVUP, observou-se que havia nefropatia do refluxo em 6 (26,1%) dos 23 lactentes, em 10 (41,7%) dos 24 pré-escolares e em 9 (75%) dos 12 escolares. Estes dados estão representados na tabela VII e gráfico 6.

TABELA VII

*Nefropatia do refluxo: prevalência por número de pacientes, segundo as faixas etárias*

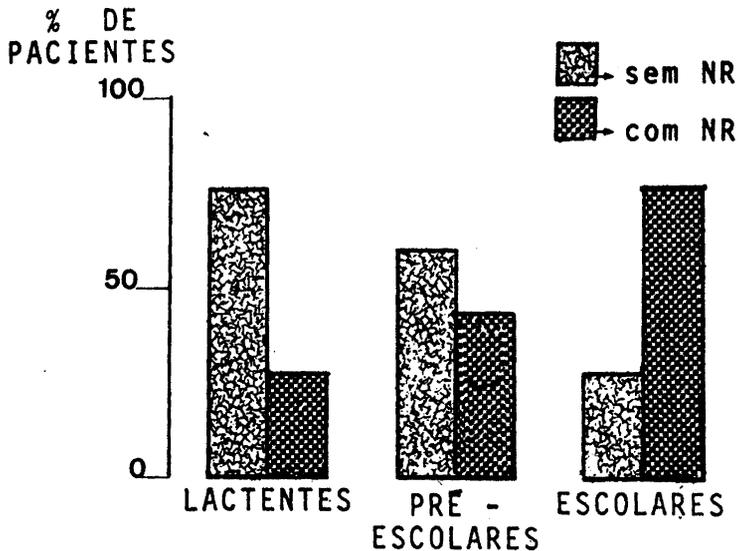
RIM	LACTENTES		PRÉ-ESCOLARES		ESCOLARES		TOTAL	
	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)
Sem NR*...	17	73,9	14	58,3	3	25,0	34	57,6
Com NR....	6	26,1	10	41,7	9	75,0	25	42,4
TOTAL.....	23	100,0	24	100,0	12	100,0	59	100,0

\*: Nefropatia do refluxo

$\chi^2 = 7,70$

GRÁFICO 6

NEFROPATIA DO REFLUXO: PREVALÊNCIA POR NÚMERO DE PACIENTES, SEGUNDO AS FAIXAS ETÁRIAS



A análise estatística dos dados da tabela VII mostrou associação significativa para  $p < 0,05$  entre a presença de nefropatia do refluxo e o aumento na idade dos pacientes, no momento do diagnóstico de RVUP ( $\chi^2 = 7,70$ ;  $gl = 2$ ). Quando se comparou a prevalência de nefropatia do refluxo em lactentes e pré-escolares, considerados num único grupo, com a de escolares, aumentou a significância da associação entre a idade e a nefropatia do refluxo para  $p < 0,01$  ( $\chi^2 = 6,88$ ;  $gl = 1$ ).

3.4.1.2 - Prevalência de nefropatia do refluxo por número de unidades renais com refluxo vesicoureteral primário - Entre as 83 unidades renais com RVUP, havia 45 sem e 38 com nefropatia do refluxo. A prevalência de nefropatia do refluxo, calculada por número de unidades renais com refluxo, na amostra, foi de 45,8%. A distribuição de unidades renais sem e com nefropatia do refluxo segundo as faixas etárias, está representada na tabela VIII e no gráfico 7.

TABELA VIII

*Nefropatia do refluxo: prevalência por número de unidades renais com RVUP segundo as faixas etárias*

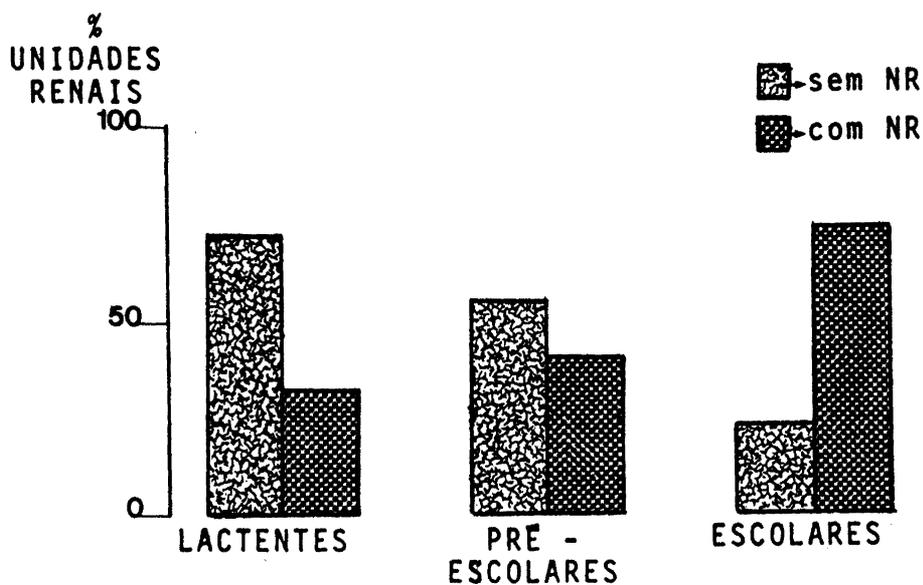
RIM	LACTENTES		PRÉ-ESCOLARES		ESCOLARES		TOTAL	
	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)
sem NR*..	22	73,3	18	56,3	5	23,8	45	54,2
com NR...	8	26,7	14	43,7	16	76,2	38	47,8
TOTAL....	30	100,0	32	100,0	21	100,0	83	100,0

\*: Nefropatia do refluxo

$\chi^2=12,28$

GRÁFICO 7

NEFROPATIA DO REFLUXO: PREVALÊNCIA POR NÚMERO DE UNIDADES RENAIIS COM RVUP SEGUNDO AS FAIXAS ETÁRIAS



A análise estatística demonstrou associação significativa para  $p < 0,01$  entre a idade dos pacientes no momento do diagnóstico de RVUP e a presença de unidades renais com nefropatia do refluxo ( $\chi^2=12,28$ ;  $gl=2$ ).

3.4.2 - Classificação da nefropatia do refluxo - Dos 25 pacientes com nefropatia do refluxo, ela foi, quanto à localização, unilateral em 12 e bilateral em 13. Quando unilateral, ocorreu à direita em 5 crianças e à esquerda, em 7.

Dos 5 pacientes com duplicação pieloureteral completa, havia nefropatia do refluxo em 2 deles, ambos nos segmentos inferiores dos rins esquerdos.

Classificaram-se as 38 unidades renais com nefropatia do refluxo em 4 graus (cf. figs. 5, 6, 7 e 8) de acordo com a intensidade das lesões. Na tabela IX e no gráfico 8, aparece a distribuição das unidades renais segundo o grau de nefropatia do refluxo e o sexo dos pacientes.

TABELA IX

*Diagnóstico radiológico de nefropatia do refluxo: distribuição das unidades renais quanto à intensidade da nefropatia e o sexo dos pacientes*

GRAU DE NR*	CASOS					
	Masc.	(%)	Fem.	(%)	Total	(%)
a.....	5	45,4	11	40,7	16	42,1
b.....	2	18,2	6	22,2	8	21,0
c.....	2	18,2	10	37,1	12	31,6
d**.....	2	18,2	0	0,0	2	5,3
TOTAL.....	11	100,0	27	100,0	38	100,0

$\chi^2=6,01$

\* : Nefropatia do refluxo

\*\* : Diferença estatisticamente significativa (  $p < 0,01$  )

A análise estatística não mostrou associação significativa ( $p < 0,05$ ) entre o grau de RVUP e o sexo dos pacientes, no conjunto, mas, quando considerado isoladamente, houve diferença significativa para  $p < 0,001$  quanto à ocorrência de unidades renais com nefropatia do refluxo grau "d" no sexo masculino.



Fig.5 - Nefropatia do refluxo grau "a" à esquerda (caso nº 28)



Fig.6 - Nefropatia do refluxo grau "b" à esquerda (caso nº 22)



Fig.7 - Nefropatia do refluxo grau "c" bilateral (caso nº 46)



Fig.8 - Nefropatia do refluxo grau "d" à direita e grau "c" à esquerda (caso nº 15)

GRÁFICO 8

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DE NEFROPATIA DO REFLUXO: DISTRIBUIÇÃO DAS UNIDADES RENAIIS QUANTO À INTENSIDADE DA NEFROPATIA E O SEXO DOS PACIENTES



A tabela X e o gráfico 9 mostram a distribuição das unidades renais com nefropatia do refluxo, classificadas quanto à sua intensidade, nas 3 faixas etárias em que se dividiu a amostra estudada.

TABELA X

*Nefropatia do refluxo: distribuição das unidades renais, quanto à intensidade, segundo as faixas etárias*

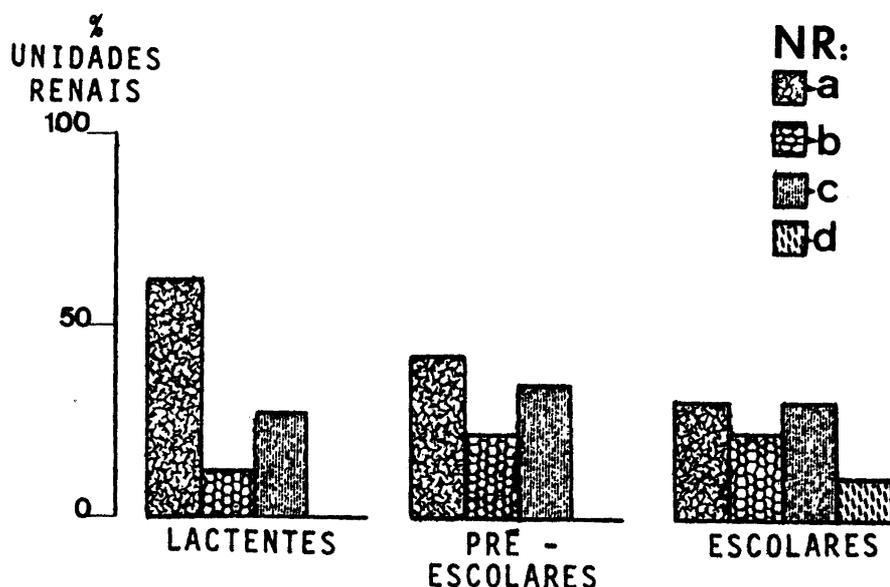
GRAU DE NR*	LACTENTES		PRÉ-ESCOLARES		ESCOLARES		TOTAL	
	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)
a.....	5	62,5	6	42,9	5	31,2	16	42,1
b.....	1	12,5	3	21,4	4	25,0	8	21,0
c.....	2	25,0	5	35,7	5	31,2	12	31,6
d.....	0	0,0	0	0,0	2	12,6	2	5,3
TOTAL.....	8	100,0	14	100,0	16	100,0	38	100,0

\*: Nefropatia do refluxo

$\chi^2=4,75$

GRÁFICO 9

NEFROPATIA DO REFLUXO DISTRIBUIÇÃO DAS UNIDADES RENAIIS QUANTO À INTENSIDADE, SEGUNDO AS FAIXAS ETÁRIAS



A análise estatística dos dados da tabela X não mostrou associação significativa ( $p < 0,05$ ) entre a intensidade da nefropatia do refluxo e a idade em que foi feito o diagnóstico de RVUP ( $\chi^2 = 4,75$ ;  $gl = 6$ ).

3.4.3 - Associação entre grau de refluxo vesicoureteral primário e nefropatia do refluxo - Quando se relacionaram os graus de RVUP com a presença de nefropatia do refluxo, observou-se que das 14 unidades renais com RVUP grau I, havia nefropatia do refluxo em 2 (14,3%); das 32 unidades com grau II, havia nefropatia do refluxo em 8 (25%); das 22 unidades renais com grau III, havia nefropatia do refluxo em 13 (59,1%) e das 15 unidades com grau IV, havia nefropatia do refluxo em todas (100%). Estes dados aparecem na tabela XI e no gráfico 10.

TABELA XI

Nefropatia do refluxo: associação entre grau de RVUP  
e presença de nefropatia do refluxo

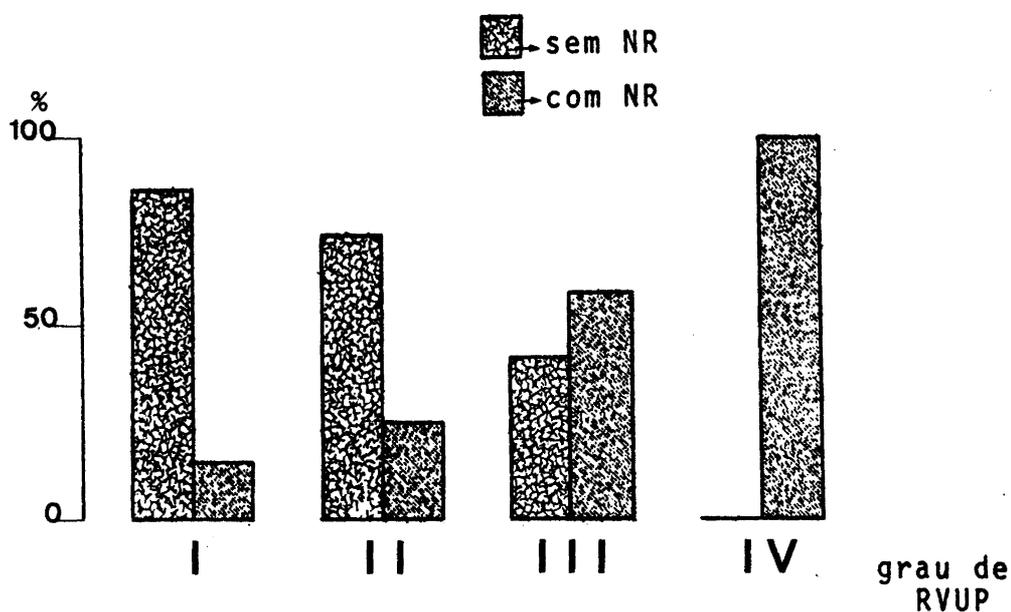
UNIDADES RENAIS	GRAU DE RVUP									
	I		II		III		IV		TOTAL	
	Ureteres		Ureteres		Ureteres		Ureteres		Ureteres	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
sem NR*..	12	85,7	24	75,0	9	40,9	0	0,0	45	54,2
com NR...	2	14,3	8	25,0	13	59,1	15	100,0	38	45,8
TOTAL....	14	100,0	32	100,0	22	100,0	15	100,0	83	100,0

\*: Nefropatia do refluxo

$\chi^2=30,29$

GRÁFICO 10

NEFROPATIA DO REFLUXO: ASSOCIAÇÃO ENTRE GRAU DE RVUP  
E PRESENÇA DE NEFROPATIA DO REFLUXO



A análise estatística mostrou associação significativa para  $p < 0,001$  entre o grau de RVUP e a presença de nefropatia do refluxo ( $\chi^2 = 30,29$ ;  $gl = 3$ ).

Quando se relacionou o grau de RVUP com a intensidade da nefropatia do refluxo, verificou-se que os graus mais severos de refluxo associavam-se aos graus mais intensos de nefropatia do refluxo. Na tabela XII, estão representados os graus de nefropatia do refluxo em relação aos graus de RVUP.

TABELA XII

*Nefropatia do refluxo: associação entre os graus de RVUP e de nefropatia do refluxo*

GRAU DE NR*	GRAU DE RVUP									
	I		II		III		IV		TOTAL	
	UR†	(%)	UR	(%)	UR	(%)	UR	(%)	UR	(%)
a.....	2	100,0	8	100,0	6	46,1	0	0,0	16	42,1
b.....	0	0,0	0	0,0	4	30,8	4	26,7	8	21,0
c.....	0	0,0	0	0,0	3	23,1	9	60,0	12	31,6
d.....	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	13,3	2	5,3
TOTAL..	2	100,0	8	100,0	13	100,0	15	100,0	38	100,0

\*: Nefropatia do refluxo

†: Unidades renais

$\chi^2 = 26,67$

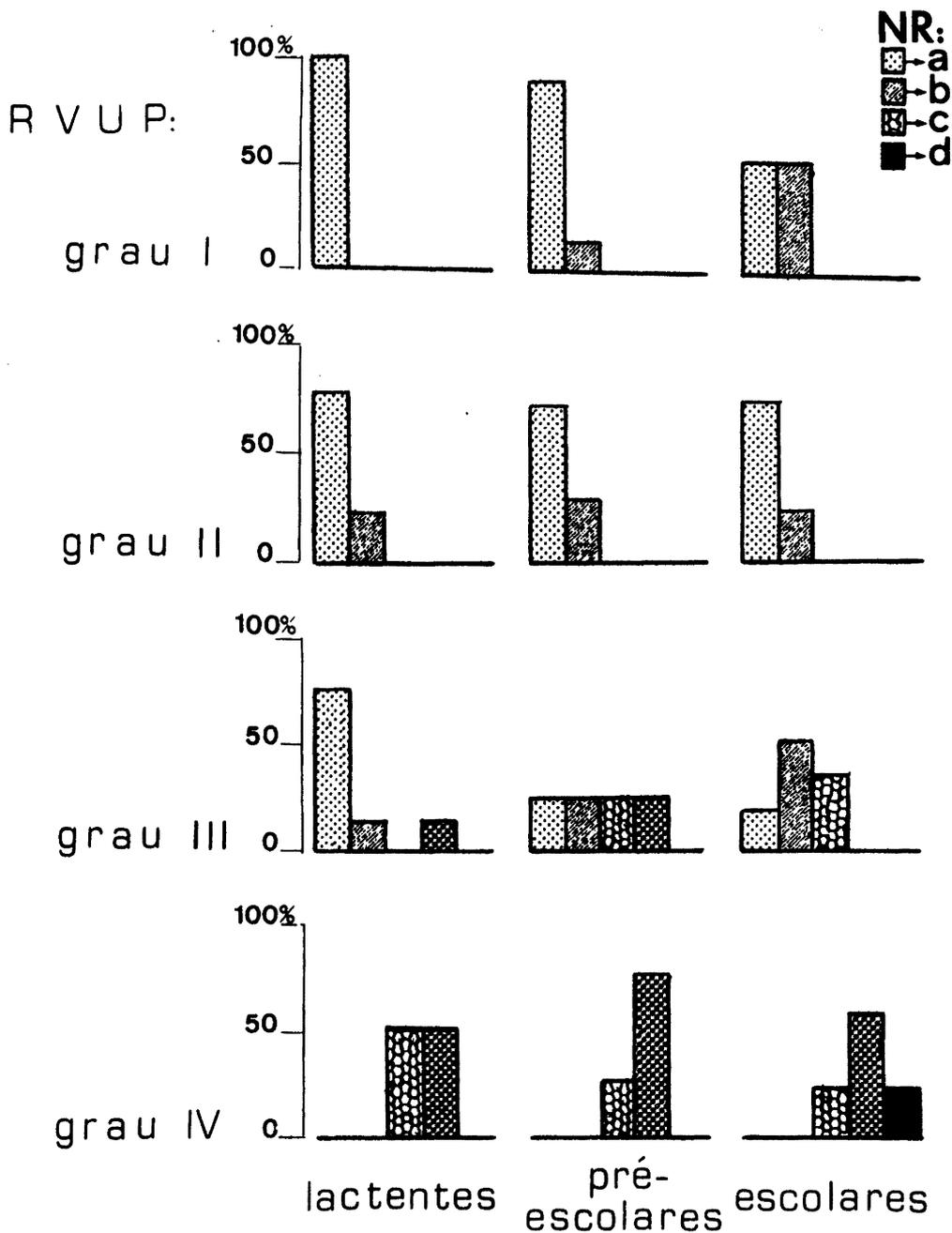
A análise estatística dos dados da tabela XII mostrou uma associação significativa para  $p < 0,01$  entre os graus de RVUP e de nefropatia do refluxo ( $\chi^2 = 26,67$ ;  $gl = 9$ ).

3,4,4 - Relação entre as faixas etárias e os graus de refluxo vesicoureteral primário e de nefropatia do refluxo - Ao se relacionarem a faixa etária em que foi feito o diagnóstico de RVUP e os graus de RVUP e de nefropatia do refluxo, constatou-se que no grau I, em lactentes, todas as unidades renais apresentavam-se sem nefropatia do refluxo; havia lesões grau "a" em 1 unidade renal em pré-escolar e em 1 unidade renal em escolar. No grau II, havia nefropatia do refluxo grau "a" em 4 unidades renais em lactentes, em 3 em pré-escolares e em 1 em escolar. No grau III, em lactentes, havia nefropatia do refluxo em 2, sendo 1 com grau "a" e a outra com "c"; em pré-escolares, havia nefropatia do refluxo em 6, sendo que 2 com grau "a", 2 com grau "b" e as 2 outras restantes com grau "c"; 5 unidades renais em escolares apre

sentavam nefropatia do refluxo, sendo 3, grau "a" e 2 grau "b". No grau IV, havia nefropatia do refluxo em todas as unidades renais; nos lactentes, nas 2 unidades renais havia, respectivamente, lesões graus "b" e "c"; nos prē-escolares, havia 1 unidade renal com grau "b" e 3 com "c"; nos escolares havia 2 unidades renais com grau "b", 5 com grau "c" e 2 com grau "d". Estes dados estāo representados no grāfico 11.

GRÁFICO 11

RELAÇÃO ENTRE AS FAIXAS ETÁRIAS E OS GRAUS DE RVUP E DE NEFROPATIA DO REFLUXO



### 3.5 - Avaliação da Pressão Arterial

Os dados gerais da avaliação da pressão arterial nos 59 pacientes podem ser vistos no quadro IV.

Para uma melhor análise dos resultados de pressão arterial, os pacientes foram classificados em 2 grupos, de acordo com os achados na urografia excretória. O paciente nº 47, cuja média de pressão arterial foi de 160/100 mmHg foi excluído por apresentar, também, comprometimento do rim não submetido a RVUP por estenose da junção ureterovesical, o que impossibilitou que se responsabilizasse apenas a nefropatia do refluxo pelo aumento nos seus níveis pressóricos. As 58 crianças ficaram assim distribuídas:

a) sem nefropatia do refluxo: 34 casos;

b) com nefropatia do refluxo: 24 casos, sendo 11 com nefropatia do refluxo unilateral e 13 com bilateral.

#### QUADRO IV

AMOSTRA COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO: VALORES INDIVIDUAIS DA MÉDIA DE PRESSÃO ARTERIAL, CREATININA SÉRICA E OSMOLARIDADE URINÁRIA

CASO Nº	MÉDIA DA PA* (mm Hg)	CREATININA (mg %)	OSMOLARIDADE (mOsm/Kg de água)
01	110/ 60	0,30	1 000
02	100/ 60	0,45	1 000
03	100/ 50	0,45	-**
04	100/ 60	0,40	-
05	100/ 60	0,40	-
06	110/ 55	0,50	1 200
07	90/ 60	0,40	-
08	100/ 60	0,50	960
09	110/ 60	0,40	1 280
10	120/ 70	0,45	-
11	110/ 70	0,40	-
12	100/ 60	0,30	1 230
13	90/ 70	0,55	1 115

## QUADRO IV

AMOSTRA COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO: VALORES INDIVIDUAIS  
DA MÉDIA DE PRESSÃO ARTERIAL, CREATININA SÉRICA E  
OSMOLARIDADE URINÁRIA (continuação)

CASO Nº	MÉDIA DA PA (mm Hg)	CREATININA (mg %)	OSMOLARIDADE (mOsm/Kg de água)
14	100/ 50	0,40	-
15	180/130	2,40	415
16	100/ 60	0,40	1 200
17	120/ 75	2,40	550
18	100/ 60	0,45	-
19	100/ 70	0,40	1 040
20	90/ 50	0,30	-
21	130/100	0,40	920
22	130/ 90	0,90	800
23	110/ 70	0,30	1 120
24	100/ 50	0,30	1 115
25	110/ 60	0,60	770
26	120/ 70	0,40	1 000
27	100/ 50	0,40	1 280
28	120/ 70	0,60	875
29	100/ 65	0,60	680
30	90/ 70	0,40	950
31	90/ 70	0,70	-
32	120/ 90	0,70	860
33	110/ 70	0,40	1 050
34	130/ 85	0,80	770
35	90/ 50	0,50	-
36	90/ 50	0,45	-
37	110/ 70	0,30	-
38	110/ 60	0,40	1 090
39	90/ 40	0,20	-
40	110/ 60	0,45	945
41	90/ 60	0,20	-
42	110/ 80	0,45	1 160
43	120/ 80	0,80	465
44	100/ 60	0,40	1 200

## QUADRO IV

AMOSTRA COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO: VALORES INDIVIDUAIS DA MÉDIA DE PRESSÃO ARTERIAL, CREATININA SÉRICA E OSMOLARIDADE URINÁRIA (conclusão)

CASO Nº	MÉDIA DA PA (mm Hg)	CREATININA (mg %)	OSMOLARIDADE (mOsm/Kg de água)
45	110/ 85	0,90	-
46	100/ 65	1,0	545
47	160/100	1,60	395
48	110/ 70	0,30	-
49	90/ 50	0,40	-
50	140/110	2,60	480
51	110/ 70	0,30	-
52	100/ 60	0,90	-
53	100/ 60	0,50	-
54	100/ 60	0,50	930
55	100/ 60	0,80	820
56	130/ 70	0,40	-
57	110/ 60	0,30	1 125
58	100/ 50	0,20	1 200
59	110/ 60	0,40	-

\* : Pressão arterial

\*\* : Idade inferior a 2 anos

3.5.1 - Média dos valores de pressão arterial - Calculou-se, separadamente, a média da pressão arterial, tanto sistólica como diastólica, de pacientes sem e com nefropatia do refluxo uni e bilateral. Estes dados estão representados na tabela XIII e no gráfico 12.

3.5.1.1 - Média dos valores de pressão arterial no grupo sem nefropatia do refluxo - A média da pressão sistólica nos pacientes sem nefropatia do refluxo foi de  $102 \pm 9,8$  mmHg e da diastólica foi de  $60 \pm 8,3$  mmHg.

3.5.1.2 - *Média dos valores de pressão arterial no grupo com nefropatia do refluxo* - Estudaram-se, isoladamente, os portadores de nefropatia do refluxo uni e bilateral. Entre os primeiros, a média da pressão sistólica foi de  $109 \pm 12,2$  mmHg e a da diastólica foi de  $69 \pm 15,1$  mmHg. Nos pacientes com nefropatia do refluxo bilateral, a média da pressão sistólica foi de  $118 \pm 23,9$  mmHg e a da diastólica de  $78 \pm 22,4$  mmHg.

TABELA XIII

*Pressão arterial: médias sistólicas e diastólicas em pacientes sem e com nefropatia do refluxo*

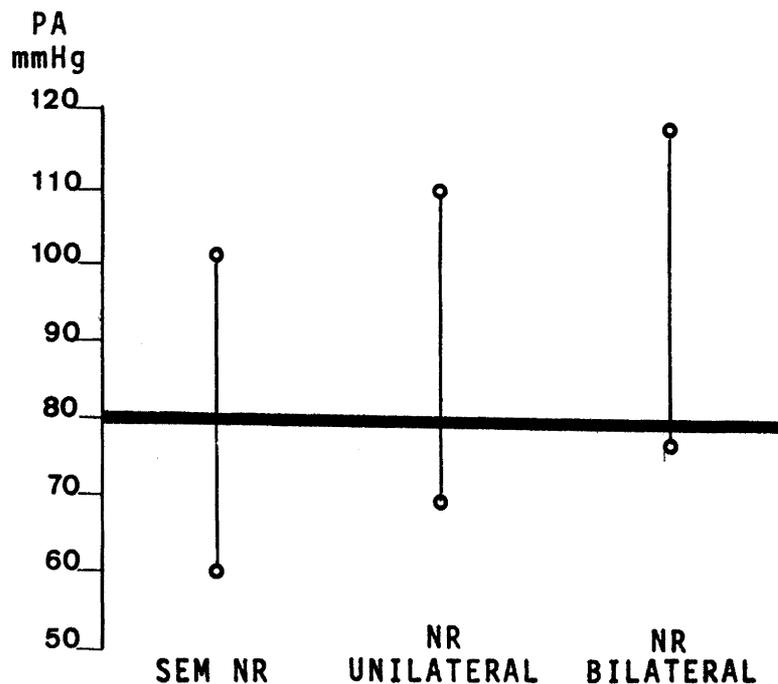
PACIENTES	Nº DE CASOS	MÉDIA DA PRESSÃO ARTERIAL	
		SISTÓLICA	DIASTÓLICA
Sem NR* .....	34	$102 \pm 9,8$	$60 \pm 8,3$
Com NR:			
-unilateral...	11	$109 \pm 12,2$	$69 \pm 15,1$
-bilateral....	13	$118 \pm 23,3$	$78 \pm 22,4$

\*: Nefropatia do refluxo

A análise estatística dos dados da tabela XIII mostrou diferença significativa para  $p < 0,01$  entre as médias de pressão arterial, consideradas em conjunto, tanto sistólicas ( $F=5,66$ ;  $gl=2$ ; 55) como diastólicas ( $F=8,05$ ;  $gl=2$ ; 55) de crianças sem e com nefropatia do refluxo uni e bilateral. O teste t de comparação entre 2 médias, realizado a seguir, revelou diferenças significativas apenas quando se compararam as médias sistólicas e diastólicas de pacientes sem nefropatia do refluxo com os com bilateral ( $t=1,6$  para a pressão sistólica;  $t=1,8$  para a pressão diastólica;  $p < 0,01$ ).

GRÁFICO 12

PRESSÃO ARTERIAL: MÉDIAS SISTÓLICAS E DIASTÓLICAS EM  
PACIENTES SEM E COM NEFROPATIA DO REFLUXO



3.5.2 - Prevalência de hipertensão arterial sistêmica na amostra com refluxo vesicoureteral primário - Entre os 58 pacientes com RVUP, no momento do diagnóstico do refluxo, havia hipertensão arterial em 9, sendo 7 do sexo feminino e 2 do masculino. No quadro V estão os dados referentes a eles.

A prevalência de hipertensão arterial nos 58 pacientes com RVUP foi de 15,5%. Quando se consideraram apenas as crianças com nefropatia do refluxo, ela foi de 26,5%, sendo de 27,3% entre as portadoras de nefropatia do refluxo unilateral e de 46,2% nas com bilateral. A distribuição dos hipertensos segundo os grupos sem e com nefropatia do refluxo aparece na tabela XIV e no gráfico 13.

## QUADRO V

HIPERTENSÃO ARTERIAL: CARACTERÍSTICAS DOS 9 CASOS COM PRESSÃO DIASTÓLICA IGUAL OU SUPERIOR A 80 mmHg

CASO Nº	SEXO	IDADE	GRAU DE NR*		MÉDIA DA PA** (mmHg)
			D	E	
15	M	9a	d	c	180/130
21	M	3a	a	s/ NR†	130/100
22	F	7a 8m	s/ NR	b	130/ 90
32	F	9a 3m	a	b	120/ 90
34	F	7a	c	a	130/ 85
42	F	3a 6m	b	s/ NR	110/ 80
43	F	8a	c	c	120/ 80
45	F	7m	a	c	110/ 85
50	F	4a	c	c	140/100

\*: Nefropatia do refluxo

\*\* : Pressão arterial

†: Sem nefropatia do refluxo

## TABELA XIV

*Hipertensão arterial: prevalência de hipertensão nos grupos sem e com nefropatia do refluxo*

CASOS	SEM NR*		COM NR				TOTAL	
			UNILATERAL		BILATERAL			
	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)
Sem HAS†	34	100,0	8	72,7	7	53,8	49	84,5
Com HAS.	0	0,0	3	27,3	6	46,2	9	15,5
TOTAL...	34	100,0	11	100,0	13	100,0	58	100,0

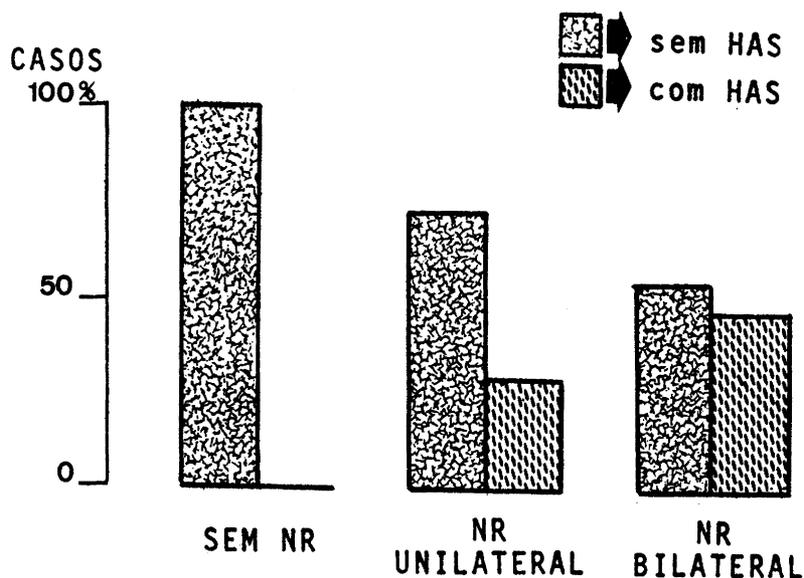
$\chi^2=16,88$

\*: Nefropatia do refluxo

†: Hipertensão arterial sistêmica

GRÁFICO 13

HIPERTENSÃO ARTERIAL: PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO NOS GRUPOS SEM E COM NEFROPATIA DO REFLUXO



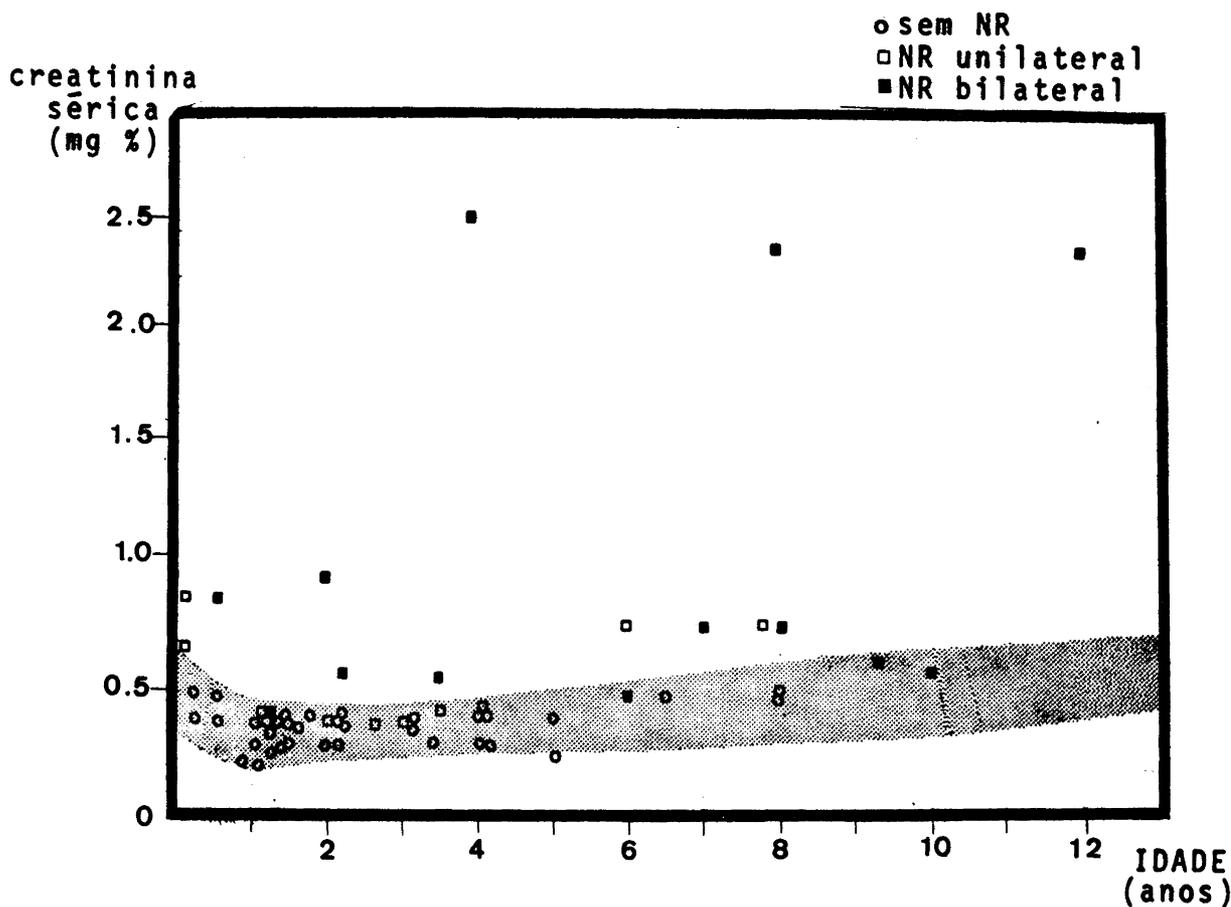
A análise estatística mostrou associação significativa para  $p < 0,001$  entre a intensidade do comprometimento renal em pacientes com RVUP e a ocorrência de hipertensão arterial ( $\chi^2 = 16,88$ ;  $gl=2$ ).

### 3.6 - Avaliação da Filtração Glomerular

Os valores de creatinina sérica de cada paciente estão registrados no quadro IV e no gráfico 14. Para a análise dos resultados da creatinina sérica, os pacientes também foram classificados em 2 grupos, conforme descrito na seção 3.5. Do mesmo modo, pelo motivo já exposto, se excluiu o paciente nº 47, com creatinina sérica de 1,6 mg%.

GRÁFICO 14

FILTRAÇÃO GLOMERULAR: CREATININA SÉRICA NA AMOSTRA COM RVUP



3.6.1 - Prevalência de deficit de filtração glomerular na amostra com refluxo vesicoureteral primário - Com base nos níveis séricos de creatinina, constatou-se que, no momento do diagnóstico de RVUP, nos 58 pacientes, em 13 os valores obtidos situaram-se na faixa de desvios da média considerados como significativos para a idade. No quadro VI vemos as características destes 13 pacientes.

No grupo sem nefropatia do refluxo, todos os valores se apresentaram dentro da faixa de desvios da média considerados como não significativos. No grupo com nefropatia do refluxo, em 4 pacientes com nefropatia unilateral e, em 9, com bilateral, os resultados situaram-se na faixa de desvios significativos. A pre

valência de deficit de filtração glomerular, avaliada pela dosagem da creatinina sérica, foi de 22,4% na amostra com RVUP, sendo de 26,4% no grupo com nefropatia do refluxo unilateral e de 69,2% no grupo com nefropatia do refluxo bilateral. Estes dados aparecem na tabela XV e no gráfico 15.

QUADRO VI  
CREATININA SÉRICA: CARACTERÍSTICAS DOS 13 CASOS COM VALORES AUMENTADOS DE CREATININA SÉRICA

CASO Nº	SEXO	IDADE	NEFROPATIA DO REFLUXO		CREATININA ( mg% )
			D	E	
15	M	9a	d	c	2,4
17	M	12a	b	d	2,4
22	F	7a 8m	S/ NR*	b	0,9
25	F	2a 3m	a	b	0,6
29	F	3a 6m	a	b	0,6
31	M	39d	a	s/ NR	0,7
34	F	7a	c	a	0,8
43	F	8a	c	c	0,8
45	F	7m	a	c	0,9
46	F	2a	c	c	1,0
50	F	4a	c	c	2,6
52	M	45d	s/ NR	b	0,9
55	F	6a	s/ NR	b	0,8

\*: Sem nefropatia do refluxo

TABELA XV

Filtração glomerular: prevalência de deficit de filtração glomerular em pacientes sem e com nefropatia do refluxo

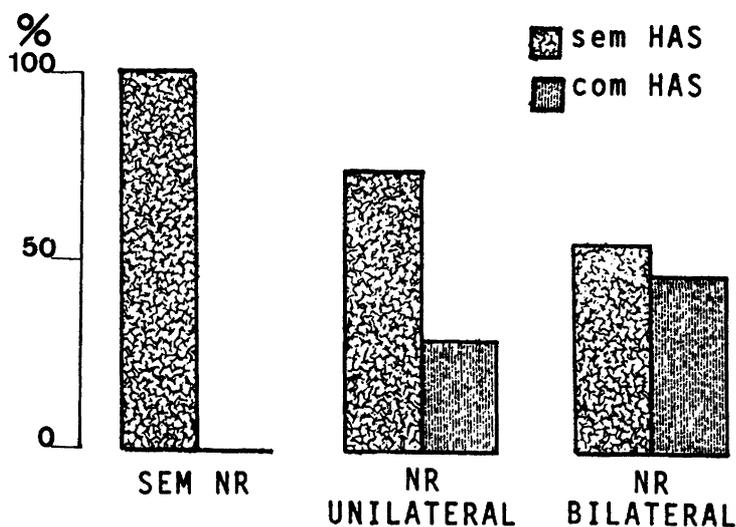
FILTRAÇÃO GLOMERULAR	SEM NR*		COM NR				TOTAL	
			UNILATERAL		BILATERAL			
	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)
Normal.....	34	100,0	7	63,6	4	30,8	45	77,6
Diminuída..	0	0,0	4	36,4	9	69,2	13	22,4
TOTAL.....	34	100,0	11	100,0	13	100,0	58	100,0

\*: Nefropatia do refluxo

$\chi^2=25,66$

GRÁFICO 15

FILTRAÇÃO GLOMERULAR: PREVALÊNCIA DE DEFICIT DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR EM PACIENTES SEM E COM NEFROPATIA DO REFLUXO



A análise estatística demonstrou associação significativa para  $p < 0,001$  entre a presença de nefropatia do refluxo e a ocorrência de déficit de filtração glomerular, avaliada pelos níveis de creatinina sérica ( $\chi^2=25,66$ ;  $gl=4$ ).

### 3.7 - Avaliação da Capacidade de Concentração Urinária

Havia, na amostra com RVUP, 36 crianças, 26 do sexo feminino e 10 do masculino, com idade igual ou superior a 2 anos. Todas elas foram submetidas ao teste de privação de água para avaliação da capacidade de concentração urinária. Os valores individuais de osmolaridade urinária aparecem no quadro IV. Para a análise dos resultados, os pacientes foram classificados em 2 grupos, tendo-se excluído o caso nº 47, com osmolaridade urinária de 395 mOsm/ kg de água, pelos motivos já referidos na seção 3.5. Os 2 grupos ficaram assim constituídos:

a) grupo sem nefropatia do refluxo: 17 casos;

b) grupo com nefropatia do refluxo: 18 casos, sendo 7 com nefropatia unilateral e 11 com bilateral.

3.7.1 - Média dos valores de osmolaridade urinária - Calculou-se separadamente a média dos valores de osmolaridade urinária dos casos sem e com nefropatia do refluxo uni e bilateral. A média foi de  $1\ 119 \pm 110$  mOsm/ kg de água nos pacientes sem nefropatia do refluxo; de  $969 \pm 136$  mOsm/ kg de água nos com nefropatia do refluxo unilateral e de  $667 \pm 184$  mOsm/ kg de água nos com bilateral. Estes dados estão representados na tabela XVI e no gráfico 16.

TABELA XVI

*Capacidade de concentração urinária: média dos valores de osmolaridade urinária nos grupos sem e com nefropatia do refluxo*

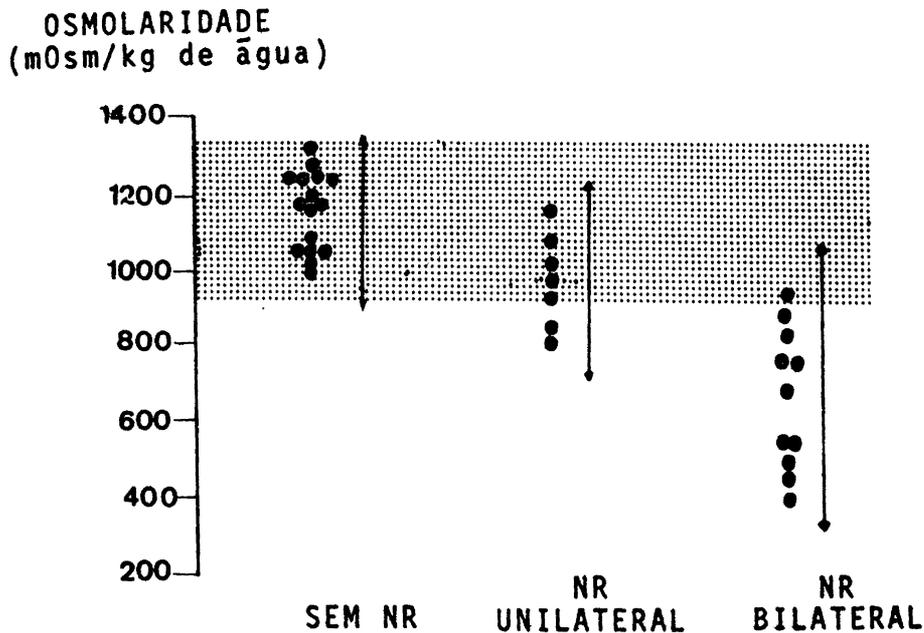
PACIENTES	Nº DE CASOS	OSMOLARIDADE URINÁRIA (mOsm/kg de água)	
		MÉDIA	DESVIO PADRÃO
Sem NR*.....	17	1 119	110
Com NR:			
- unilateral..	7	969	136
- bilateral...	11	667	184

\*: Nefropatia do refluxo

A análise estatística dos dados da tabela XVI mostrou diferenças entre as médias consideradas em conjunto e quando com paradas entre si, para  $p < 0,01$  ( $F=33,93$ ;  $gl=2$ ;  $32$ ;  $t=150$ , para a média da osmolaridade entre pacientes sem nefropatia e com nefropatia do refluxo unilateral;  $t=302$ , para pacientes com nefropatia do refluxo uni e bilateral;  $t=452$ , para pacientes sem nefropatia do refluxo e com nefropatia do refluxo bilateral).

GRÁFICO 16

CAPACIDADE DE CONCENTRAÇÃO URINÁRIA: MÉDIA DOS VALORES DE OSMOLARIDADE URINÁRIA NOS GRUPOS SEM E COM NEFROPATIA DO REFLUXO



3.7.2 - Prevalência de deficit na capacidade de concentração urinária - Através da prova de concentração urinária, em pacientes com RVUP, com idade igual ou superior a 2 anos, observou-se que, no grupo sem nefropatia do refluxo, a osmolaridade urinária se apresentava dentro da faixa de desvios da média considerados como não significativos. No grupo com nefropatia do refluxo, em 2 casos com nefropatia unilateral e, em 9, com bilateral, os desvios foram significativos. A prevalência de deficit na capacidade de concentração urinária no conjunto destes casos foi de 31,4%, sendo de 28,6% no grupo com nefropatia do refluxo unilateral e de 81,8% no com nefropatia bilateral. Estes dados estão apresentados na tabela XVII e no gráfico 17. No quadro VII aparecem as características dos 11 pacientes, 2 masculinos e 9 femininos, com deficit na capacidade de concentração urinária.

## QUADRO VII

## CAPACIDADE DE CONCENTRAÇÃO URINÁRIA: CARACTERÍSTICAS DOS 11 CASOS COM OSMOLARIDADE URINÁRIA DIMINUÍDA

CASO Nº	SEXO	IDADE	NEFROPATIA DO REFLUXO		OSMOLARIDADE URINÁRIA (mOsm/kg de água)
			D	E	
15	M	9a	d	c	415
17	M	12a	b	d	550
22	F	7a 8m	s/NR*	b	800
25	F	2a 3m	a	b	770
29	F	3a 6m	a	b	680
32	F	9a 3m	a	b	860
34	F	7a	c	a	770
43	F	8a	c	c	465
46	F	2a	c	c	545
50	F	4a	c	c	480
55	F	6a	s/NR	b	820

\*: Sem nefropatia do refluxo

## TABELA XVII

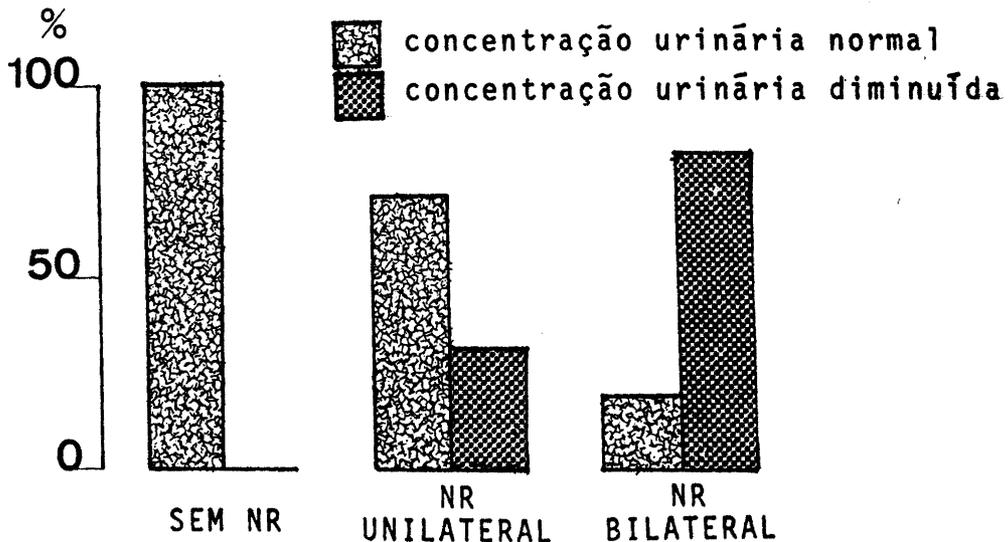
*Capacidade de concentração urinária: prevalência de deficit de concentração urinária nos grupos sem e com nefropatia do refluxo*

CAPACIDADE DE CONCENTRAÇÃO URINÁRIA	SEM NR*		COM NR				TOTAL	
			UNILATERAL		BILATERAL			
	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)	Casos	(%)
Normal.....	17	100,0	5	71,4	2	18,2	24	68,6
Diminuída.....	0	0,0	2	28,6	9	81,8	11	31,4
TOTAL.....	17	100,0	7	100,0	11	100,0	35	100,0

\*: Nefropatia do refluxo

GRÁFICO 17

CAPACIDADE DE CONCENTRAÇÃO URINÁRIA: PREVALÊNCIA DE DEFICIT DE CONCENTRAÇÃO URINÁRIA NOS GRUPOS SEM E COM NEFROPATIA DO REFLUXO



A análise estatística dos dados apresentados na tabela XVII mostrou associação significativa para  $p < 0,001$  entre a presença de nefropatia do refluxo e de deficit na capacidade de concentração urinária, avaliada através da prova de concentração urinária com privação de água, em crianças com idade igual ou superior a 2 anos. ( $\chi^2=20,40$ ;  $gl=2$ ).

### 3.8 - Diagnóstico Retrospectivo de Refluxo Intra-Renal

A análise retrospectiva das uretrocistografias miccionais dos 59 pacientes com RVUP permitiu que se diagnosticasse refluxo intra-renal em 2 lactentes, ambos com RVUP grau III (cf. fig. 9). Nos 2 casos, a urografia excretória mostrou a presença de cicatrizes localizadas em áreas que correspondiam àquelas onde se havia evidenciado, na uretrocistografia, contraste no interior do parênquima renal. No quadro VIII estão os detalhes destes 2 pacientes.

## QUADRO VIII

## REFLUXO INTRA-RENAL: CARACTERÍSTICAS DOS 2 PACIENTES

CASO Nº	SEXO	IDADE	GRAU DE RVUP	NEFROPATIA DO REFLUXO	LADO DO RIR*
31	M	39d	III	a	D
45	F	7m	III	c	E

\*: Refluxo intra-renal

Identificou-se refluxo intra-renal em 3,4% da amostra com RVUP. Quando se consideraram apenas os 47 pacientes com idade inferior a 6 anos, verificou-se que, destes, 16 apresentavam RVUP de graus mais severos (III e IV). Assim, refluxo intra-renal ocorreu em 4,25% das crianças com menos de 6 anos e em 12,5% dos casos desta faixa com RVUP mais intenso.



Fig.9 - Refluxo intra-renal  
(caso nº 31)

## **4 - DISCUSSÃO**

## 4 - DISCUSSÃO

### 4.1 - Características da Amostra com Refluxo Vesicoureteral Primário

Na amostra estudada, coincidindo com a literatura (206, 257, 368, 372, 416), RVUP foi mais freqüente no sexo feminino, tendo sido encontrado numa proporção de 2,3 meninas para cada menino. A predominância de crianças femininas se manteve nas 3 faixas etárias, como pode ser visto na tabela II, onde se observa, também, que a relação entre os sexos aumentou, progressivamente, com o aumento na idade dos pacientes no momento do diagnóstico do RVUP. Assim, ela foi de 1,9: 1,0 nos lactentes; de 2,4: 1,0 nos pré-escolares e de 3,0: 1,0 nos escolares.

Quando se revisam os dados de literatura sobre a relação entre os sexos, em portadores de RVU, deve-se considerar, sempre, a idade dos casos incluídos na amostra que está sendo analisada e a etiologia do RVU. A inclusão de pacientes com RVU secundário, que é mais freqüente no sexo masculino, onde se associa mais comumente à válvula de uretra posterior, pode diminuir e até mesmo fazer desaparecer a predominância do RVU no sexo feminino, em séries com RVU.

Sabe-se que, em crianças com IU, RVUP ocorre com igual freqüência em ambos os sexos (21, 201, 208). Entretanto, como

IU é significativamente mais comum em meninas, este fato justificaria o maior número de pacientes femininas em quase todos os grupos com RVUP (201). Rolleston, Shannon e Utley (327) não encontraram diferenças significativas entre os sexos, quanto à prevalência de RVUP em 86 lactentes, com idades entre 3 dias e 12 meses, identificados durante a investigação radiológica do aparelho urinário, após o primeiro episódio comprovado de IU. Na nossa amostra, havia apenas 7 crianças com RVUP com idade inferior a 1 ano, mas, apesar disso, foi no grupo dos lactentes que se verificou a menor diferença entre os sexos.

Em séries constituídas por pacientes com RVUP, com limites de idades iguais aos nossos, O'Donnell, Moloney e Lynch (301), que estudaram 119 crianças, obtiveram uma relação entre meninas e meninos de 2,2: 1,0; Kjellberg, Ericsson e Rudhe (208), em 99 crianças, acharam uma proporção entre pacientes femininos e masculinos de 2,3: 1,0 e Baker e colaboradores (22), em 155 casos, estabeleceram uma relação de 3,7: 1,0 a favor das meninas. Dwoskin e Perlmutter (86), em 281 pacientes, encontraram uma relação de 5,5 meninas para cada menino, mas estes autores incluíram indivíduos com idades até 15 anos, o que, provavelmente, contribuiu para aumentar a predominância do sexo feminino neste conjunto.

Politano (307) propôs uma hipótese mecânica para explicar a diferença entre os sexos que, para ele, dependeria da existência de um apoio vesical deficiente, oferecido por uma vagina flexível, em mulheres, enquanto, nos homens, a próstata forneceria um excelente suporte para a base da bexiga, o que permitiria um melhor fechamento do ureter intravesical. A favor desta explicação acrescenta-se o fato de, durante procedimentos cirúrgicos e necrópsias, ter se verificado que, em pacientes femininas, o trígono é muito mais móvel do que em masculinos, podendo ser deslocado em cerca de 50% a 100%, em relação à sua posição original, enquanto nestes últimos só se consegue tracionar 10% a 20% (57).

Fatores genéticos também foram implicados nesta maior ocorrência de RVUP no sexo feminino. Haveria em indivíduos masculinos, um limiar mais alto para sua manifestação, que exigiria, para expressar-se, um maior número de gens determinantes anor -

mais, configurando um tipo de herança poligênica ou multifatorial, conforme proposto por Burger (57). Miller e Caspari (279) sugeriram uma transmissão gênica simples, com penetrância incompleta, que também é aceita por outros autores (106, 228). Middleton, Howards e Gillenwater (278) descreveram casos em que havia herança ligada ao sexo, ao mesmo tempo que aventaram a possibilidade de RVUP representar um espectro de defeitos, sendo cada tipo geneticamente determinado por vias diferentes, assim como ocorre na doença cística renal.

RVUP é uma condição anormal presente desde o nascimento, que por si só é assintomática. A ocorrência de IU é um fator favorável, porque permite a identificação da maioria dos portadores de RVUP. Entretanto, há certas dificuldades no diagnóstico de IU que devem ser comentadas, com a finalidade de conscientizar o médico para a responsabilidade de sua detecção. IU, na infância, pode ser completamente assintomática, pode se apresentar com sintomas e sinais inespecíficos, não relacionados ao aparelho urinário e pode, ainda, ocorrer simultaneamente a quadros respiratórios agudos que, muitas vezes, mascaram o diagnóstico de bacteriúria. Por outro lado, os pacientes pediátricos, especialmente os lactentes e os pré-escolares, são muito vulneráveis aos processos infecciosos e, por isso, fazem uso de medicação antimicrobiana, inclusive sem orientação médica. Sabe-se que a administração de antibióticos ou quimioterápicos, pelo prazo de 48 horas, é capaz de esterilizar a urina, resultando em exames bacteriológicos de urina negativos. Uma única urocultura negativa não é suficiente para afastar a presença de IU: ela deve ser repetida, periodicamente, mesmo na ausência de "sintomas urinários". É praticamente impossível reconhecer, com certeza, qual o primeiro episódio de IU em crianças, o que agrava, ainda mais, a tendência, injustificada, existente no nosso meio, de protelar a investigação radiológica daqueles pacientes nos quais se identifica bacteriúria, o que resulta na perda da oportunidade de reconhecer o RVUP o mais precocemente possível.

Se observarmos a distribuição dos nossos casos, quanto ao grupo etário no momento do diagnóstico do RVUP (cf. tabela II), verificaremos que, em 20% dos pacientes, a identificação do RVUP foi feita apenas na idade escolar. Certamente os fatores que

comentamos acima contribuíram para o retardo no diagnóstico.

Havia, na nossa amostra, RVUP somente em 1 criança de cor preta. É difícil avaliar o significado deste achado, porque a proporção de negros e brancos não é igual, na nossa população e, além disso, pelas condições próprias de nossa sociedade, os indivíduos de cor preta não dispõem das mesmas facilidades dos brancos quanto à assistência médica especializada. Na literatura, diversos investigadores (18, 201, 206, 218, 221, 287, 414) têm comentado a raridade com que RVUP é encontrado em pretos. Vários autores (57, 150, 350, 414) atribuem a fatores genéticos as diferenças raciais.

#### 4.2 - Diagnóstico e Tratamento da Infecção Urinária

Na seção 4.1 já se comentaram alguns aspectos do diagnóstico da bacteriúria na infância que é, ainda, complicado pelas dificuldades em se obter uma amostra de urina não contaminada que represente verdadeiramente o conteúdo vesical e pelas divergências na contagem de germes que deve ser considerada como indicativa de IU (48, 220, 291, 300, 316, 351). A punção suprapúbica, mencionada na literatura, pela primeira vez em 1956, por Guze e Beeson (144) surgiu como um método definitivo de colheita de urina para estudo bacteriológico, especialmente em pacientes pediátricos (28, 79, 127, 154, 283, 286, 295, 315, 335, 336, 362, 411). Em trabalhos anteriores (121, 122) relatamos nossa experiência com o uso de punção suprapúbica em crianças atendidas em ambulatório, confirmando-se a validade e segurança do método.

O diagnóstico de IU na infância implica, obrigatoriamente, a realização de investigação radiológica completa do aparelho urinário e um seguimento prolongado, o que justifica toda a preocupação dos nefrologistas pediátricos com o reconhecimento da bacteriúria.

Quanto ao tratamento, destaca-se a importância das medidas gerais, como ingestão abundante de líquidos, associada às micções completas e frequentes, que potencializam os efeitos dos fármacos, inibindo o crescimento bacteriano e tornando menos pro

vável o desenvolvimento de protoplastos (52, 65, 437) e cuidados com a manutenção de um hábito intestinal normal (59, 293, 420). A medicação antibacteriana foi administrada segundo o esquema supressivo ou profilático, no qual a menor dose de antimicrobiano é mantida por períodos prolongados, que é, na opinião de inúmeros autores (143, 298, 364, 378) e na nossa própria experiência, superior aos tratamentos curtos na prevenção das recorrências de bacteriúria.

Os fármacos antibacterianos de eleição foram a nitrofurantoína (94, 269, 296) e a combinação sulfa-trimetoprim (54, 64, 112, 378, 420) que, por serem absorvidos nas porções altas do tubo digestivo, não interferem com a flora distal, diminuindo a probabilidade de aparecimento de germes resistentes (54, 95, 140, 142, 155, 436).

Nos Estados Unidos da América havia algumas restrições ao uso em Pediatria, da combinação sulfa-trimetoprim (399, 417), que atualmente estão sendo abandonadas (335, 349). Esta combinação é utilizada há vários anos, em diversos países, especialmente na Inglaterra (137, 298, 364, 378) e Canadá (153, 420) sem que se houvessem registrado casos de anemia por ácido fólico (309) ou outros efeitos colaterais.

O esquema terapêutico adotado no tratamento dos 52 pacientes nos quais a urocultura inicial foi positiva mostrou-se muito eficaz: no controle realizado 4 semanas depois, não houve persistência da bacteriúria em nenhum deles, apesar da presença, em todos, de RVUP, que é um fator de manutenção de IU. Não se registrou nenhuma complicação decorrente da medicação empregada, exceto manifestações gastrointestinais discretas (anorexia e náuseas) em 2 pacientes que fizeram uso de nitrofurantoína.

#### 4.3 - Diagnóstico de Refluxo Vesicoureteral Primário

RVUP é um sinal radiológico, que só pode ser identificado através da uretrocistografia miccional.

O papel da anestesia na demonstração do RVUP não está claro (1, 22, 71, 352, 408, 438): há casos em que ele aparece, apenas, com o paciente acordado. O fato de se haverem realizado

todas as uretrocistografias sem anestesia possibilitou que se excluísse esta variável da nossa amostra. Há algumas vantagens adicionais quando se realiza este exame radiológico sem anestesia ou sedação: o paciente pode informar quando a sua bexiga está cheia, permitindo que se obtenha uma avaliação mais real da capacidade vesical funcional; urinando voluntariamente, ao se retirar o cateter, se consegue um estudo miccional mais adequado e mais próximo das condições usuais da micção.

Sabe-se que RVU transitório pode ocorrer durante episódios agudos de IU, desaparecendo depois de sua cura (151, 187, 208, 332, 358, 372, 413, 426). Esta é uma das razões por que a maioria dos investigadores tem recomendado que as crianças sejam radiografadas na ausência de bacteriúria (89, 212, 217, 252, 297, 365). Smellie e Normand (368) e Walker e colaboradores (411) sugerem que se aguarde 3 semanas após o controle da IU. Nesta amostra, todos os pacientes foram investigados, radiologicamente, depois de comprovada a presença de urina estéril pelo período mínimo de 4 semanas, e aqueles com IU inicial foram radiografados na vigência de medicação supressiva. A adoção destes cuidados autorizou-nos a concluir que, assim como no grupo de crianças estudadas por Edwards (89), também, nesta amostra, IU não pode ser considerada como um fator significativo, no momento do exame, para a produção de RVU.

IU, sem outras anormalidades, foi a indicação mais freqüente para a solicitação de uretrocistografia miccional, como pode ser visto na tabela III, tendo permitido o reconhecimento de RVUP em 90,3% das meninas e em 72,3% dos meninos. Durante o estudo de 102 crianças com RVUP, Lenaghan e colaboradores (227), encontraram IU, no momento do diagnóstico, em 93% das pacientes femininas e em 71% dos masculinos. Bacteriúria, após o primeiro mês de vida, ocorre mais no sexo feminino que no masculino (28, 335, 368) e talvez, isto represente um aspecto favorável no que se refere à identificação de pacientes com RVUP, antes do aparecimento de hipertensão arterial e/ou de insuficiência renal crônica. Cussen (76), em 747 necrópsias, encontrou RVUP com frequência 3 vezes maior no sexo masculino e concluiu que, como IU é menos provável entre eles, o RVUP não é diagnosticado. Nos casos estudados, hipertensão arteriale e insuficiência renal crôni-

ca levaram ao diagnóstico de RVUP em 3 crianças masculinas, enquanto nenhuma menina foi submetida à uretrocistografia miccional por apresentar estas complicações. Embora, na consulta inicial, a urocultura, nestes 3 pacientes, tenha sido negativa, é provável que eles tenham apresentado, no passado, episódios de bacteriúria, que não foram adequadamente investigados ou que, por terem sido assintomáticos, não tenham sido identificados.

Outro aspecto a ser destacado é a associação de RVUP com malformações do aparelho digestivo, ano-retais e de porções altas (16, 119, 422). Em dezembro de 1974, Atwell e Beard (16) relataram a prevalência de anomalias congênitas do aparelho urinário superior em 40 pacientes com atresia de esôfago e fístula traqueoesofágica, tendo encontrado RVU em 10% deles. Em 1976 e 1977 (118, 119), relatamos os primeiros resultados de um estudo prospectivo, ainda em andamento, em que se identificou RVUP em 7 de 10 crianças com malformações digestivas altas (divertículo de Meckel, duplicação intestinal e atresia de esôfago) e da via biliar (atresia, 4 das quais foram incluídas nesta amostra. Até a presente data, não encontramos na literatura nenhuma referência à associação entre malformações da via biliar e RVUP. Ao analisar este nosso material, Stephens (383) atribuiu a ocorrência de RVUP, nestes pacientes com malformações digestivas e da via biliar a defeitos na embriogênese, que se instalam, simultaneamente, no tubo digestivo primitivo e no ducto mesonéfrico.

A associação VATER, descrita pela primeira vez em 1973 (317), é um espectro de anomalias que incluem defeitos vertebrais, anomalias do septo ventricular ou outras cardiopatias, atresia anal, fístula traqueoesofágica com atresia de esôfago e displasia radial e renal. Em 3 pacientes com esta associação, RVU estava presente em 2, sendo primário na menina incluída nesta amostra e secundário (bexiga neurogênica) no outro caso (124).

É importante que se reconheçam todas as situações em que pode haver RVU, porque isto possibilita que se identifique o RVUP - anomalia congênita - o mais precocemente possível, talvez antes mesmo da instalação de IU. É necessário que se passe a dispor de métodos diagnósticos simples, não invasivos, que permitam a detecção do RVUP já em recém-nascidos e lactentes. Neste

sentido, parecem muito promissoras as observações de Hodson, Avis e Bradshaw (177) e de Hodson e colaboradores (182), em animais e em humanos, em que se demonstrou a presença, no soro de portadores de RVU, de anticorpos anti-proteína de Tamm Horsfall. Estes anticorpos podem ser dosados, mesmo em quantidades mínimas, por radioimunoensaio. A proteína de Tamm Horsfall é uma glicoproteína sintetizada pelos túbulos renais e excretada na urina e que, portanto, está sequestrada em condições normais da circulação, tanto sanguínea como linfática. Quando há RVU ou obstrução urinária, esta proteína entra no sistema linfático e produz, tanto em animais como no homem, uma resposta imunológica específica, que não está presente em normais.

4.3.1 - Características do refluxo vesicoureteral primário - Entre os 59 casos com RVUP, encontraram-se 5, 1 menino e 4 meninas, com duplicação pieloureteral completa, o que representou uma prevalência, na amostra, de 8,5%. Smellie e Normand (367), em 130 crianças com RVUP, acharam duplicação pieloureteral completa em 7,7%. Conforme a literatura (30, 34, 96, 196, 398, 434), também nesta série houve predomínio do sexo feminino entre portadores dessa anomalia. Ela ocorre quando o ducto mesonéfrico origina 2 brotos ureterais do mesmo lado. O broto ureteral principal ou tópico, que drenará o segmento inferior do rim duplicado é o primeiro a aparecer e o que se situa, mais caudalmente, no ducto mesonéfrico. O ureter que se forma a partir do broto inferior junta-se ao blastoma metanéfrico abaixo, como é esperado, do ureter superior e, portanto, alcança a bexiga em primeiro lugar. A l i e l e é absorvido, como em indivíduos normais, separando-se do ducto mesonéfrico, que permanece unido ao ureter superior, que migra caudalmente, com o ducto mesonéfrico, inserindo-se numa po si ção mais medial no trígono e mais profunda na parede vesical. Há uma inversão na relação entre os brotos ureterais à medida que eles passam do ducto mesonéfrico para o seio urogenital (lei de Weigert-Meyer), de modo que o ureter que drena o segmento superior se situa, mais caudal e medialmente, no trígono em comparação ao ureter do segmento inferior, que é mais cranial e lateral. A distância entre os 2 brotos ureterais determina a posição dos orifícios ureterais: quando eles estão próximos, ambos

se abrem na bexiga; quando muito afastados, o ureter do segmento superior pode se localizar, ectopicamente, na uretra ou no trato genital. Como o ureter do segmento inferior (tópico) atinge a bexiga rapidamente, sua porção intramural é muito curta e, por esta razão, é mais freqüente a ocorrência de RVUP no ureter t*ó*pico (45, 96, 156, 282, 313, 392, 398).

Nos 5 pacientes com duplicação pieloureteral completa havia, em todos, RVUP no ureter t*ó*pico e em 2, simultaneamente, no ect*ó*pico. A presença de RVUP nos 2 ureteres duplicados foi relatada em 4% dos 25 casos de Fehrenbaker, Kelalis e Stickler (96), em 17,5% dos 63 de Barrett, Malek e Kelalis (30) e em 24% dos 41 de Johnston e Heal (196).

Foram propostas v*á*rias classificações do RVUP quanto à intensidade (86, 98, 174, 274, 301, 327, 352, 369), mas as mais utilizadas são a de Hodson (176), adotada neste estudo, a de Rolleston, Shannon e Utley (327) e a de Smellie e colaboradores (369). É importante conhecer-se a correspondência entre os graus destas classificações, para que se possam avaliar corretamente e comparar os resultados relatados pelos diversos investigadores.

Encontrou-se a mesma proporção de ureteres com graus I e III nos 2 sexos e, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas, havia, na amostra, percentualmente, mais ureteres com RVUP grau II entre pacientes femininas e mais ureteres com grau IV entre os masculinos. 52,2% dos casos masculinos e 41,6% dos femininos apresentavam RVUP severo (graus III e IV).

A análise da associação entre os graus de RVUP e a faixa etária dos pacientes (cf. tabela V) evidenciou que o grau IV foi significativamente mais freqüente em escolares, quando comparados aos lactentes, enquanto o grau II foi significativamente mais comum neste último grupo.

Hutch (189) documentou o crescimento do ureter intramural, que mede 0,5 cm no recém-nascido e 1,3 cm no adulto e, baseado nesses achados, propôs sua teoria da maturação do ureter intravesical, na qual relacionava a maior ocorrência de RVU com o menor comprimento do ureter intramural. Stephens e Lenaghan

(385) constataram, durante o acompanhamento de 59 ureteres com RVUP, seu desaparecimento em 32,2%, sua melhora em 28,8% e sua persistência, em 39%, e Stephens (382) destacou a tendência do RVUP para sua cura espontânea, o qual permaneceria inalterado até a idade adulta em apenas 1/3 dos ureteres nos quais se detectava esta anormalidade na infância. Baker e colaboradores (22), num estudo que incluiu 155 crianças e 11 adultos, verificaram uma diminuição progressiva na prevalência de RVUP, que se iniciava aos 2 anos e que, em pacientes pediátricos, atingia o máximo em torno dos 12 anos. Lyon, Marshall e Tanagho (249) demonstraram, durante a avaliação de 671 orifícios ureterais, que, quando eles eram normais ou pouco lesados, havia RVU em uma pequena proporção de casos, e o índice de desaparecimento do RVUP atingia até 93%, ao passo que nos orifícios tipo 3, que são os mais alterados, havia RVU em todos, e o índice de cura era 0%. Bligh e O'Shaughnessy (43) obtiveram cura do RVUP em 43% de 28 crianças. Em 25 pacientes pediátricos com RVUP por nós (211) estudados, houve desaparecimento do RVUP, ao final de 1 ano, em 88%. Smellie e Normand (368) relataram cura do RVUP em 80% dos ureteres com grau I e II, em 45% dos com grau III e em 21% dos com grau IV. Heale (157) verificou, durante o seguimento de 1 518 ureteres com RVUP, que em 33,5% ocorreu desaparecimento. Demonstrou que, quando o RVUP era maciço, havia cura em 30%, entretanto a proporção de ureteres que se tornavam livres de RVUP dependia da idade em que havia sido feito o diagnóstico. Assim, no RVUP maciço detectado no primeiro ano de vida, se conseguia a cura em 50%, ao contrário dos casos em que ele só foi identificado após os 10 anos, quando o índice de cura foi somente de 11%. No RVUP moderado, houve cura em 75% dos ureteres, sendo 95% em lactentes e 63% em adolescentes e, no RVUP discreto, foi de 91%. Lenaghan e colaboradores (227) também notaram, durante o acompanhamento de 167 ureteres, uma associação entre a percentagem de desaparecimento do RVUP, a idade em que foi feito o seu diagnóstico e o calibre do ureter. Verificaram que houve cura do RVUP em 66% dos 98 ureteres com dimensões normais e em apenas 14% dos 21 dilatados.

Maturação da junção ureterovesical e crescimento do ureter intramural parecem ser os principais fatores envolvidos na

cura espontânea e diminuição do grau de RVUP. É evidente que estas modificações não são capazes de influir favoravelmente em alguns casos nos quais os orifícios ureterais são muito anormais e o ureter intravesical praticamente inexistente, o que explica o fato de, em escolares, se identificar, proporcionalmente, um maior número de ureteres com graus mais severos de RVUP.

#### 4.4 - Diagnóstico Radiológico de Nefropatia do Refluxo

Para o diagnóstico radiológico de nefropatia do refluxo é necessário que se obtenha, na urografia excretória, uma visualização adequada dos contornos renais. Em lactentes e pré-escolares nem sempre isso é possível, devido à superposição de gás intestinal. Ocasionalmente, a distensão do estômago, pode ser útil, mas, algumas vezes, é preciso usar cortes tomográficos para que se consiga uma melhor definição.

A urografia excretória é um exame fundamental, tanto na avaliação inicial como no acompanhamento de pacientes com RVUP, porque permite avaliar o grau de comprometimento renal presente no momento do diagnóstico e os resultados do tratamento, seja ele clínico ou cirúrgico. O julgamento quanto ao sucesso ou fracasso do tratamento do RVUP não pode ser medido através de sinais clínicos ou pela ausência de IU: ele depende da demonstração de que os rins estão crescendo normalmente e de que não estão se formando novas cicatrizes (2, 17, 152, 169, 247, 262).

A análise de um grande número de urografias normais de crianças de várias idades mostrou que a velocidade de crescimento de um rim normal mantém uma relação muito significativa com o crescimento estatural da criança; que o parênquima renal, na infância, é proporcionalmente, mais espesso que em adultos, quando comparado ao tamanho do rim e que são ao final da segunda década é que se atingem as dimensões do adulto; que, a menos que exista alguma forma de duplicação ou outra anomalia morfológica unilateral, os 2 rins têm dimensões muito semelhantes e que a espessura do parênquima renal é igual nas 4 regiões polares. Um rim que mantém um crescimento normal é um rim sadio (168, 173, 179).

Em pacientes com RVUP, o sinal mais precoce de compro-

metimento renal é a assimetria entre os 2 rins, e ele só é válido quando não há nenhuma alteração morfológica unilateral, tal como duplicação de pelve renal ou rotação de um dos rins sobre o seu eixo horizontal. Esta assimetria resulta de parada no crescimento do rim lesado, e é acentuada pela hipertrofia compensadora do rim sadio. Mesmo nos casos bilaterais, há uma diminuição no ritmo de crescimento de ambos os rins, que também não é simétrica. Os rins podem ser atingidos em diferentes intensidades e/ou em diferentes momentos, o que causa uma disparidade entre os 2 órgãos, dependente, também, de hipertrofia compensadora de porções normais do parênquima renal (88, 170, 171, 183, 275, 433).

A cicatriz adjacente a um cálice com alterações papilares é a lesão característica, mas não específica, da nefropatia do refluxo. O diagnóstico diferencial desta entidade, na infância, inclui lobulação fetal persistente, atrofia pós-obstrutiva que se desenvolve depois de obstrução urinária temporária ou intermitente e os acidentes renovasculares (necrose papilar, necrose medular, necrose cortical e trombose de veia renal), que se instalam, principalmente, em recém-nascidos e lactentes.

Na lobulação fetal persistente há deformidades na superfície externa do rim, que se situam nos espaços entre os cálices e não imediatamente adjacentes a eles (168, 171). Na atrofia pós-obstrutiva, o comprometimento dos cálices e a diminuição na espessura do parênquima é simétrica em todo o rim, o que contrasta com as alterações dependentes de RVUP. Entretanto, quando há nefropatia do refluxo grau "c", a diferenciação entre estas 2 entidades, na urografia, pode ser impossível (172, 178, 363). Os acidentes renovasculares, que ocorrem em recém-nascidos e lactentes, especialmente quando unilaterais, podem não ser diagnosticados, resultando em rins contraídos com papilas alteradas e cicatrizes, que trazem dificuldades ao diagnóstico diferencial com a nefropatia do refluxo. Além disso, estes rins são mais suscetíveis à IU, e os pacientes podem se tornar hipertensos e apresentar, ainda, insuficiência renal, o que dificulta ainda mais a diferenciação entre estas condições (18, 68, 69, 70, 273, 275). A demonstração de RVUP, na uretrocistografia, que é um achado específico da nefropatia do refluxo, é o único critério

rio de que se dispõe para o diagnóstico diferencial destas condições.

Já em 1965, Hodson e Wilson (183) sugeriram que a distribuição das cicatrizes representava uma maneira racional de classificar a intensidade do comprometimento renal. Em 1970, Rolleston, Shannon e Utley (327) apresentaram uma classificação das lesões do rim em 3 graus. Em 1975, Lindberg e colaboradores (235) quantificaram as lesões renais em pacientes com RVUP numa escala de 1 a 3 cruces, e Smellie e associados (363) propuseram uma classificação em 4 graus, que foi a adotada neste estudo. Como acontece com a classificação do RVUP em graus, a quantificação da nefropatia do refluxo também facilita a comparação dos resultados e a comunicação entre os investigadores.

A amostra estudada, na qual se incluíram apenas pacientes que desconheciam o fato de serem portadores de RVUP por não terem sido, previamente, submetidos à investigação radiológica do aparelho urinário, propiciou a oportunidade de avaliar a história natural do RVUP não tratado na infância e suas repercussões sobre o rim. Apesar de algumas crianças terem recebido tratamentos antibacterianos por períodos curtos, quando foi detectada a presença de IU, em nenhuma delas a medicação antimicrobiana foi administrada continuamente por período superior a 1 mês, o que, certamente, não interferiu a favor da evolução destes casos, já que todos apresentaram recorrências da bacteriúria, responsáveis pelo seu encaminhamento ao nefrologista.

Sabe-se que para se avaliarem, amplamente, as repercussões do RVUP sobre o rim, os pacientes devem ser acompanhados por vários anos. A contração produzida pela cicatriz, acentuada pela hipertrofia compensadora dos tecidos renais normais adjacentes, não se produz de imediato. Hodson e Wilson (183) observaram, em um paciente, que cicatrizes bipolares severas levaram 15 meses para se formar. Filly e colaboradores (97) verificaram em estudos de acompanhamento de crianças com RVUP, que a cicatriz e as alterações papilares demoram até 2 anos para se desenvolver, completamente. Esta, também, é a experiência de Smellie e Normand (366), embora Smellie e colaboradores (363) tenham constatado que o prazo mínimo para o aparecimento de cicatriz em um rim anteriormente normal é de 9 meses. Hugosson, Chrispin e

Wolverson (186) documentaram, em lactentes e pré-escolares, um intervalo de 8 meses como o menor período para o estabelecimento de uma cicatriz.

Um fato surpreendente, em estudos sobre RVUP, é a frequência com que estas crianças apresentam cicatrizes na primeira urografia e a raridade com que elas são detectadas durante o período de seguimento, em pacientes com rins previamente normais, o que levou, inclusive, alguns autores (17, 259, 385) a propor que estas lesões se originavam intra-útero. Há vários relatos (35, 41, 98, 129, 183, 186, 303, 319, 325, 362, 363) que comprovam que estas cicatrizes são adquiridas. Em todos eles, com exceção dos pacientes acompanhados por Rolleston, Maling e Hodson (325), se estabeleceu uma relação causal evidente entre a ocorrência de IU e a formação de cicatrizes renais. A avaliação da extensão das cicatrizes em rins anteriormente lesados é difícil, porque o processo de contração e de hipertrofia compensadora ainda em desenvolvimento, pode ser interpretado, erroneamente, como progressão das lesões.

Uma das explicações para a pouca frequência com que se observam novas cicatrizes é que os pacientes incluídos em estudos prospectivos (120, 258, 363) são mantidos sob rigorosa supervisão médica e muitos deles sob quimioterapia supressiva, o que evita, na quase totalidade dos casos, a recorrência da bacteriúria. Portanto, estes pacientes não constituem uma amostra adequada para o estudo da história natural da nefropatia do refluxo.

4.4.1 - Prevalência de nefropatia do refluxo - No momento do diagnóstico do RVUP, 42,4% dos pacientes e 45,8% das unidades renais submetidas a RVUP apresentavam nefropatia do refluxo. Como foi comentado na seção anterior, é possível, embora pouco provável, que no acompanhamento desses casos pelo período mínimo de 2 anos se conseguissem detectar novas cicatrizes.

As diferentes prevalências de nefropatia do refluxo, identificadas no momento do diagnóstico de RVUP, relatadas em algumas séries da literatura, aparecem nos quadros IX e X.

QUADRO IX  
PREVALÊNCIA DE NEFROPATIA DO REFLUXO, POR NÚMERO DE PACIENTES,  
NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO DE REFLUXO  
VESICoureTERAL PRIMÁRIO

INVESTIGADOR	GRUPO ESTUDADO	CASOS C/ RVUP	NR*	
			CASOS	(%)
Woodard (439)	Crianças	118	23	19,5
Segura (355)	Crianças	54	12	22,2
Williams (428)	Crianças	276	88	31,9
Newcastle (294)	Meninas escolares	54	18	33,3
Dwoskin ( 86)	Crianças (0-15 a)	281	98	34,9
Smellie (365)	Crianças (0-12 a)	56	22	39,3
Amar ( 5 )	Crianças + adultos	280	112	40,0
Scott (351)	Crianças (0-15 a)	87	64	73,6

\*: Nefropatia do refluxo

QUADRO X  
PREVALÊNCIA DE NEFROPATIA DO REFLUXO, POR NÚMERO DE UNIDADES  
RENAIS COM REFLUXO, NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO DE  
REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO

INVESTIGADOR	GRUPO ESTUDADO	UR* C/ RVUP	NR**	
			UR	(%)
Rolleston (325)	Crianças <5a	365	58	15,9
Rolleston (327)	Lactentes (0-1 a)	130	29	22,3
Lenaghan (227)	Crianças	120	44	36,7
Savage (341)	Meninas escolares	45	25	55,5
Scott (353)	Crianças	159	97	61,0
Filly ( 97)	Meninas <10a	77	48	62,3
Kern (202)	Homens <50a	12	10	83,3

\*: Unidades renais

\*\* : Nefropatia do refluxo

Dentre os fatores que interferem na comparação com os dados de literatura estão a idade dos pacientes incluídos em cada série, o grau de RVUP e a procedência das crianças, sendo em geral, os valores mais altos obtidos em serviços cirúrgicos.

A perda irreversível do parênquima renal é um problema grave, especialmente na infância, porque o rim ainda não se desenvolveu completamente. Daí o fato de quase metade das crianças estudadas apresentarem nefropatia do refluxo, quando foram investigadas pela primeira vez, requerer atenção especial, no sentido de elucidar todas as variáveis envolvidas na gênese da lesão do rim.

Embora RVUP tenha sido significativamente mais frequente em todas as faixas etárias no sexo feminino (cf. tabela II), a prevalência de nefropatia do refluxo foi igual nos 2 sexos. Apesar de, percentualmente, ter havido mais ureteres com RVUP grau IV nos pacientes masculinos, esta diferença não foi significativa (cf. tabela IV). Portanto, quanto à ocorrência de nefropatia do refluxo, não se pode atribuir, nesta amostra, a igualdade entre os sexos, à maior intensidade ou à demora no diagnóstico de RVUP nos meninos. É lícito supor que o rim, em crianças masculinas, é mais sensível aos efeitos danosos do RVUP, mas neste estudo não se conseguiram identificar suas causas.

Winberg e colaboradores (434), num extenso trabalho, durante o qual acompanharam 156 pacientes masculinos e 440 femininos com IU sintomática, sem malformações genitais, anomalias neurológicas vesicais ou outras formas de uropatia obstrutiva, também não encontraram diferenças significativas entre os sexos no que se refere à presença de cicatrizes no rim e, como nós, não puderam explicar este achado. Na série de MacGregor e Freeman (257) constituída por 41 meninas e 14 meninos com RVUP, apesar de os autores não terem feito nenhuma referência a este dado, a análise dos seus resultados mostra que também não houve diferença significativa entre os sexos quanto à prevalência de nefropatia do refluxo. Scott (352), ao comentar o prognóstico menos favorável do rim em crianças masculinas com RVUP, sugere que isto decorra de uma maior resistência ao fluxo urinário vesical nos meninos, quando comparados às meninas, que possuem uma uretra mais curta e distensível.

Ao se relacionar a idade em que se diagnosticou o RVUP com a presença de nefropatia do refluxo, verificou-se que, quanto maior o período durante o qual o rim foi submetido a RVUP, foi mais significativa a frequência com que esses pacientes mostraram lesões renais (cf. tabela VII). Esta diferença se acentuou, ainda mais, quando se compararam escolares com pré-escolares e lactentes, considerados como um único grupo e quando se comparou a prevalência de nefropatia do refluxo por unidades renais distribuídas nas 3 faixas etárias (cf. tabela VIII). Tanto MacGregor (256) como Lenaghan e colaboradores (227) já haviam encontrado esta mesma relação entre a probabilidade de instalação de nefropatia do refluxo e o tempo de exposição das unidades renais aos efeitos do RVUP. Contudo, deve-se considerar que, na nossa amostra, RVUP grau IV foi, significativamente, mais frequente em escolares (cf. tabela V), o que pode ter contribuído para a maior prevalência de nefropatia do refluxo neste grupo etário, onde houve a combinação das 2 variáveis (maior tempo de exposição e RVUP mais severo).

Vários autores (170, 186, 257, 325, 326, 363, 366) demonstraram que o rim de lactentes e pré-escolares é mais vulnerável aos efeitos do RVUP que o de escolares. Hodson e Wilson (183), estudando 56 casos de nefropatia do refluxo na infância, constataram que todas as cicatrizes já eram evidentes aos 6 anos. Penn e Breidahl (303) documentaram a formação de cicatrizes renais em 9 de 47 crianças com RVUP, todas em lactentes e pré-escolares. Os 5 casos de desenvolvimento de cicatrizes comprovados por Hugosson, Chrispin e Wolverson (186) também ocorreram em lactentes e pré-escolares. Num estudo prospectivo, realizado por nós (120), no qual se incluíram 87 pacientes pediátricos com RVU primário e secundário, não se conseguiu mostrar, num seguimento de 5 anos, a formação de novas cicatrizes em crianças acima da idade pré-escolar.

4.4.2 - Classificação da nefropatia do refluxo - Nefropatia do refluxo uni e bilateral ocorreu, na nossa amostra, com igual frequência. Hodson e Wilson (183), em 100 casos, observaram esta mesma localização, enquanto, na série de 83 crianças estudadas por Smellie e colaboradores (363), a forma unilateral foi a mais

comum.

Nos casos unilaterais não se constatou preferência por nenhum dos lados, tal como ocorreu nos 83 pacientes acompanhados por Smellie e associados (363) e nos 110 rins estudados por Filly e colaboradores (98). Hodson e Wilson (183) e Blandy e Pead (40) constataram cicatrizes mais freqüentemente no rim direito, tendo, inclusive, estes últimos destacado que, mesmo quando bilaterais, as lesões do rim direito são, geralmente, mais extensas.

Nefropatia do refluxo ocorreu em 2 segmentos inferiores das 7 unidades renais duplicadas com RVUP da nossa amostra. Apesar do número de rins duplicados ser muito pequeno, o que impediu qualquer conclusão sobre eles, assim como foi referido por Johnston e Heal (196), os segmentos inferiores pareceram ser mais vulneráveis aos efeitos do RVUP. No caso nº 59, em que havia RVUP de mesmo grau nos 2 ureteres, identificou-se nefropatia do refluxo somente no segmento inferior.

No momento do diagnóstico do RVUP, mais de metade das unidades renais com nefropatia do refluxo apresentava lesões severas (graus "b" e "c") e 5,3% eram rins de "estágio final", com pouca ou nenhuma função. Hodson (170) já enfatizou o fato das lesões renais progredirem até a destruição completa do rim em crianças que se mantêm em bom estado geral, sem sinais clínicos que sugiram a gravidade do comprometimento renal, o que foi confirmado em estudos de rastreamento de bacteriúria realizados em escolares. Entre estas crianças, que podem ser consideradas saudáveis, tanto que freqüentavam regularmente as aulas, Savage e Wilson (342) identificaram nefropatia do refluxo em 27% de 106 meninas, McLachlan e colaboradores (261), em 26% de 246 meninas e o "Newcastle Asymptomatic Bacteriuria Research Group" (294), em 15,35% de 254 meninas. Na amostra estudada, 53 das 59 crianças foram atendidas no ambulatório e nenhuma delas havia sido previamente investigada, o que pode ser interpretado como evidências indiretas de que se mantinham em bom estado geral.

Quando se comparou a intensidade da nefropatia do refluxo nos 2 sexos (cf. tabela VIII), não se verificaram, no conjunto, diferenças estatisticamente significativas entre eles, po

rêm unidades renais com nefropatia do refluxo grau "d" foram encontradas somente no sexo masculino, sugerindo, apesar do pequeno número de casos, uma maior gravidade nas lesões em rins de pacientes masculinos, como já foi comentado na seção 4.4.1.

Ao se relacionarem a idade em que foi diagnosticado o RVUP e os graus de nefropatia do refluxo, verificou-se uma diminuição na prevalência de lesões moderadas (grau "a") à medida que foi aumentando a faixa etária dos pacientes. Por outro lado, nefropatia do refluxo graus "b" e "c" foram mais frequentes em grupos etários mais altos, e rins grau "d" foram encontrados somente entre os escolares, onde 12,6% das unidades renais com cicatrizes já estavam totalmente destruídas quando se identificou a presença de RVUP. Embora a análise estatística não tenha revelado uma associação significativa entre as variáveis em estudo, a observação dos dados da tabela X e do gráfico 9 revela uma tendência para a ocorrência de graus mais severos de nefropatia do refluxo naquelas crianças nas quais o diagnóstico de RVUP foi mais tardio, o que, entretanto, só poderá ser confirmado por uma maior casuística. Como já foi comentado anteriormente, uma outra variável, a intensidade do RVUP, também esteve envolvida nesses resultados, e o fato de RVUP grau IV ter sido mais comum em escolares (cf. tabela X) pode ter contribuído para a maior gravidade das lesões renais nesta faixa etária.

Na série estudada por Hodson e Wilson (183) também houve uma maior prevalência de rins com lesões severas de nefropatia do refluxo em torno dos 10 anos.

4.4.3 - Associação entre grau de refluxo vesicoureteral primário e nefropatia do refluxo - Quando se estudaram as relações entre os graus de RVUP e a presença de unidades renais sem e com nefropatia do refluxo, constatou-se (cf. tabela XI) que, com exceção do RVUP grau IV, rins sem nefropatia do refluxo se associaram a todos os outros graus de RVUP e que unidades renais com nefropatia do refluxo foram encontradas nos 4 graus de RVUP. Notou-se, também, um aumento muito significativo na prevalência de nefropatia do refluxo vinculada ao aumento na intensidade do RVUP. No grau I havia cicatrizes em apenas 14,3% das 14 unidades renais, enquanto no grau IV havia nefropatia do refluxo em todas as 15 u

nidades renais.

Na amostra estudada, tal como o demonstrado por Rolleston, Shannon e Utley (327) e confirmado, posteriormente, por outros investigadores (97, 98, 325, 326, 363, 433), graus se veros de nefropatia do refluxo se associaram a graus mais intensos de RVUP (cf. tabela XII). Assim, no RVUP graus I e II ocorreram somente lesões moderadas (grau "a") e rins "d" se associaram, exclusivamente, ao RVUP grau IV.

Em resumo, comprovou-se que a presença e gravidade da nefropatia do refluxo dependem de 2 variáveis, tempo de exposição ao RVUP e intensidade do RVUP e que uma terceira variável, o sexo dos pacientes, parece também envolvida, já que as cicatrizes renais na urografia excretória foram proporcionalmente mais frequentes e severas no sexo masculino.

4.4.4 - Relação entre as faixas etárias e os graus de refluxo vesicoureteral primário e de nefropatia do refluxo - No estudo das relações entre os graus de RVUP e a presença e severidade da nefropatia do refluxo deve-se considerar a tendência, bem documentada, para a melhora e cura espontânea do RVUP (ver seção 4.3.2). Por isso, os RVUP intensos, presentes no momento do diagnóstico, especialmente quando em crianças maiores, oferecem uma oportunidade melhor para se avaliarem as repercussões renais de RVUP que, provavelmente, manteve sua intensidade inalterada durante o período que vai desde o nascimento até o momento em que foi identificado.

Para a análise dos resultados faz-se necessário que se considerem algumas particularidades da amostra estudada. Cinquenta e dois dos nossos 59 pacientes foram radiografados após o primeiro ano de vida, de forma que se desconhece o grau de RVUP presente, nestas crianças, logo após o nascimento ou quando se instalou o primeiro episódio de IU.

RVUP grau IV ocorreu em 9 ureteres de escolares e em apenas 2 de lactentes. O pequeno número de unidades amostrais neste último grupo impediu que se concluísse sobre estes achados. Põe-se, contudo, comparar pré-escolares com escolares, tendo-se verificado que rins de "estágio final" (grau "d") foram encontra

dos somente em escolares e que, percentualmente, houve uma intensificação da gravidade da nefropatia do refluxo com o aumento no tempo de exposição ao RVUP.

Talvez o RVUP grau III seja, na amostra, o que melhor se preste para o estudo da influência da duração do RVUP não tratado sobre o rim. Ele esteve presente com igual frequência nas 3 faixas etárias e, se houve melhora espontânea acompanhando o crescimento das crianças, ela, certamente, não foi considerável porque havia, ainda, no momento do diagnóstico, RVUP intenso. Verificou-se que a proporção de unidades renais sem nefropatia do refluxo diminuiu significativamente (de 75% em lactentes para 16,5% em escolares) com o maior período durante o qual o rim foi sujeito a RVUP. Por outro lado, encontrou-se um rim com nefropatia do refluxo grau "c" em 1 lactente, indicando que o tempo de exposição ao RVUP não foi a única variável envolvida na gênese da nefropatia do refluxo, quando se manteve constante a intensidade do RVUP.

Nos RVUP graus I e II foram encontradas somente lesões renais grau "a". Nestes casos, pode-se supor que estas unidades renais estiveram anteriormente, submetidas a RVUP mais intenso e que provavelmente estas cicatrizes se formaram durante aqueles períodos, já que comprovadamente as lesões renais são produzidas por graus mais severos de RVUP que os presentes nestes pacientes quando eles foram radiografados.

#### 4.5 - Avaliação da Pressão Arterial

A medida da pressão arterial, em crianças, exige alguns cuidados que vão desde o treinamento do médico até a escolha de um manguito adequado e apresenta algumas dificuldades, tais como a pouca intensidade dos ruídos de Korotkoff em recém-nascidos e lactentes, o desconhecimento dos níveis diastólicos normais para esta faixa etária e as diferentes definições para os valores pressóricos indicativos de hipertensão arterial e para a conduta na investigação etiológica e terapêutica de crianças com pressão arterial limítrofe. Tem se enfatizado a necessidade de acompanhar, cuidadosamente, aqueles pacientes com pressão arterial nos limites superiores da normalidade, que são con-

siderados uma população em risco de desenvolver hipertensão arterial (25, 67, 166, 216, 231, 240, 242).

Lieberman (232) estabeleceu como patológica a ocorrência de pressão sistólica ou diastólica maior do que os níveis normais para a idade, enquanto para Rance e colaboradores (318), hipertensão corresponde a uma pressão diastólica maior do que 80 mmHg em pacientes com idade inferior a 8 anos e maior do que 90 mmHg para aqueles com idade superior a 8 anos. Broyer (51) define como hipertensa toda criança cuja pressão diastólica é superior a 80 mmHg, independentemente de sua idade. Estas divergências dificultam a análise dos estudos sobre a prevalência e etiologia da hipertensão arterial em Pediatria.

Demonstrou-se que fatores raciais e sócio-econômicos também interferem nas cifras pressóricas de indivíduos com idades entre 0 e 14 anos, embora os resultados de alguns estudos sejam opostos. Assim, Londe, Gollup e Goldring (243), investigando 1 295 crianças pretas e 1 186 brancas, com idades entre 3 e 14 anos, não encontraram diferenças significativas, quer na pressão sistólica, quer na diastólica. F. J. deCastro e colaboradores (80), em 320 adolescentes do sexo masculino, observaram que a pressão sistólica era significativamente mais elevada em pretos e que a diastólica era mais alta nos indivíduos de classe sócio-econômica mais baixa.

Como causa de hipertensão arterial na infância, nefropatia do refluxo foi relatada em 33% de 55 crianças com hipertensão severa, investigadas por Still e Cotton (388). Na nossa experiência (115), ela contribuiu com 31,2% de 32 pacientes com hipertensão persistente, com idades entre 3 meses e 14 anos, tendo sido superada, apenas, pelas glomerulopatias, que representaram 34,4% da nossa série. Na revisão feita por McCrory e Nash (253), ela aparece como uma etiologia freqüente de aumento patológico da pressão arterial em pacientes pediátricos, especialmente quando há comprometimento de um só rim. Singh e Page (361), em 22 pacientes com idades entre 7 e 32 anos, nos quais se reconheceu a hipertensão arterial antes dos 23 anos, encontraram RVUP em 2 dos 6 casos diagnosticados como PNC e, como em nenhum destes 6 havia obstrução urinária baixa, pode-se inferir que, em todos eles, havia nefropatia do refluxo, que foi responsável por 27,3%

dos hipertensos dessa amostra. Dos 6 lactentes com hipertensão arterial e hidronefrose, acompanhados por Munoz, Pascual y Baralt e Melendez (288), em 3 deles havia RVU.

Still e Cotton (388), em 1967, chamaram a atenção para o fato de RVUP ter sido demonstrado em todos os 9 dos 18 casos de hipertensão arterial severa associada à "PNC primária", que foram submetidos à uretrocistografia e comentaram que hipertensão pode se desenvolver somente após um período de vários anos em rins com cicatrizes, destacando a importância da prevenção destas lesões renais através do diagnóstico e tratamento precoces do RVUP.

Vários autores (7, 184, 229, 387) descreveram um síndrome clínica, caracterizado por hipertensão arterial severa em crianças, predominantemente em meninas, nas quais havia bilateralmente RVUP intenso e nefropatia do refluxo severa. Apesar de, nos 15 pacientes de Stickler e colaboradores (387), nos 4 de Anderson e associados (7), no de Siegler (360) e no caso relatado por nós (123) a urocultura ter sido negativa quando se identificou o aumento na pressão arterial, havia, em todos, no passado, episódios inexplicados de hipertermia, que sugeriam fortemente a possibilidade de IU ou se havia documentado a ocorrência de bacteriúria e, nas 4 crianças acompanhadas por Anderson e colaboradores (7), demonstrou-se aumento no título de anticorpos anti-Escherichia coli. Um aspecto interessante, que foi discutido por Fournier (99), é a semelhança entre as crianças com este síndrome e as que se apresentam com hipertensão arterial e hipoplasia segmentar. Esta última entidade foi descrita, em 1929, por Ask-Upmark (13) e retomada posteriormente pelo grupo de Royer (334), que constatou sua associação, em pacientes pediátricos, à hipertensão arterial severa. Habib (145, 147), ao relatar as características da hipoplasia segmentar, descreveu a assimetria do comprometimento renal, que pode ser uni ou bilateral, a ocorrência transitória de IU e a presença, em alguns, de RVUP. Royer (334), ao revisar sua casuística, não mencionou a realização de uretrocistografia ou de estudos cistoscópicos dos orifícios ureterais, mas referiu, em 3 dos 38 pacientes estudados, malformações urinárias, e sua classificação, quanto à intensidade, em 4 graus, é superponível aos achados da nefropatia do refluxo. De-

finida por estes autores (334), por Kissane (207) e Potter (312), entre outros, como uma anomalia congênita, mais recentemente alguns investigadores, entre os quais se incluem Heptinstall (164) e Chantler (67) têm questionado sobre a natureza congênita desta patologia, e Holland (184), baseada nas características clínicas, sugere que hipoplasia segmentar e nefropatia do refluxo sejam apenas denominações diferentes para uma mesma patologia.

Experimentalmente, Tsuchida e colaboradores (400) induziram nefropatia do refluxo unilateral em cães pela combinação de RVU e IU e encontraram hipertensão arterial. Estes autores observaram que as diferenças entre os seus resultados e os de outros investigadores que não obtiveram hipertensão arterial em animais, nos quais o dano renal foi produzido por IU na ausência de RVU, residem exatamente, no procedimento empregado para lesar o rim.

4.5.1 - Média dos valores de pressão arterial - A análise das médias das pressões sistólicas e diastólicas de crianças com RVUP sem e com nefropatia do refluxo uni e bilateral mostra que houve um aumento progressivo nestes valores, relacionado à intensidade do comprometimento renal.

4.5.2 - Prevalência de hipertensão arterial na amostra - Havia na amostra, no momento do diagnóstico do RVUP, 10 pacientes com hipertensão arterial, sendo em 4 deles, severa, mas um desses, o caso nº 47, foi excluído da análise dos resultados por apresentar comprometimento de um dos rins por outra patologia que não nefropatia do refluxo. Sabe-se que o período de latência para o aparecimento de hipertensão, em portadores de nefropatia do refluxo é variável e que, em muitas destas crianças, ela poderá se instalar, apenas, na idade adulta. A prevalência de hipertensão arterial nos 58 pacientes com RVUP nos quais se avaliou este parâmetro foi de 15,5%. No grupo sem nefropatia do refluxo não ocorreu, em nenhum caso, aumento nos níveis de pressão arterial que pudesse ser rotulado como anormal. Quando se consideraram somente os 24 pacientes com nefropatia do refluxo, a prevalência de hipertensão arterial foi de 37,5%, sendo de 27,3% entre os com nefropatia do refluxo unilaterale e de 46,2% nos com bilate

ral. As prevalências de hipertensão arterial relatadas na literatura, em séries com RVUP ou com nefropatia do refluxo, estão a presentadas nos quadros XI e XII, respectivamente.

## QUADRO XI

PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL EM AMOSTRAS  
COM REFLUXO VESICoureTERAL PRIMÁRIO

INVESTIGADOR	GRUPO ESTUDADO	CASOS C/ RVUP	HIPERTENSÃO	
			CASOS	(%)
Savage (341)	Crianças	36	0	0,0
MacGregor*(257)	Crianças	92	2	2,2
Still* (388)	Crianças	276	8	3,0
Lenaghan (227)	Crianças	102	10	9,8
Stephens (384)	Crianças	101	10	9,9
Smellie (365)	Crianças	56	7	12,5

\*: Considerados apenas pacientes com pressão diastólica >95 mmHg

## QUADRO XII

PREVALÊNCIA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL EM AMOSTRAS  
COM NEFROPATIA DO REFLUXO

INVESTIGADOR	GRUPO ESTUDADO	CASOS C/ NR*	HIPERTENSÃO	
			CASOS	(%)
Savage (341)	Crianças	24	0	0,0
Ambrose ( 6 )	Adultos	45	7	15,6
Hutch (192)	Adultos	22	4	18,0
Smellie (363)	Crianças	83	17	20,5
Servadio (356)	Adultos	60	15	25,0
McGovern (254)	Adultos	35	10	28,6
Rosenheim (331)	Crianças + adultos	36	11	30,6
Hinman (167)	Adultos	9	3	33,3
Heale (158)	Adultos	-	-	47,0

\*: Nefropatia do refluxo

Na nossa casuística, a análise estatística não mostrou diferença significativa quanto à prevalência de hipertensão arterial em pacientes com nefropatia do refluxo uni ou bilateral. Entretanto, a observação dos resultados apresentados na tabela XIV e no gráfico 13 indicam uma tendência para uma maior ocorrência de hipertensão arterial em pacientes com nefropatia bilateral, o que só poderá ser confirmado pelo estudo de uma amostra maior.

#### 4.6 - Avaliação da Filtração Glomerular

Em Pediatria, há certas particularidades que devem ser consideradas durante a avaliação da filtração glomerular. Os testes empregados não devem produzir traumas psíquicos ou físicos, evitando-se por esta razão, punções e infusões venosas repetidas, assim como cateterismos vesicais. Há dificuldades maiores na obtenção de uma amostra de urina de 24 horas. Em crianças sem controle esfinteriano pode-se tentar o uso de coletor plástico. Contudo, isto exige supervisão constante da mãe ou da enfermagem para esvaziar e trocar o coletor imediatamente após cada micção para evitar perdas e produz irritação perineal. Provas curtas tornam as perdas por vazamento menos prováveis, mas são mais sujeitas a erros por esvaziamento incompleto da bexiga e por variações nicteméricas.

Em crianças com RVU há dificuldades adicionais: o resíduo urinário constitui-se em mais um fator de erro, mesmo quando são obtidas coleções de urina de 24 horas. Nestas crianças, especialmente, em que o dano renal é mais provável, o cateterismo vesical para colheita de urina para testes laboratoriais é um procedimento não ético.

Considerando todos estes aspectos, em pacientes pediátricos com patologia do aparelho urinário, o teste de escolha para a avaliação da filtração glomerular é a creatinina sanguínea (24, 27, 66, 233) que, em crianças, é um método tão seguro como a depuração da creatinina endógena em adultos.

Há 4 técnicas para dosar a creatinina (286). Em Pediatria é essencial o uso de métodos que medem a creatinina "verdadeira" isolada de outros cromógenos. Principalmente em recém-

nascidos, lactentes e pré-escolares, nos quais a concentração sérica de creatinina é muito baixa, os cromógenos interferentes contribuem, proporcionalmente, com uma fração maior do que em adultos, prejudicando a interpretação dos resultados.

Embora seja um método consagrado de medir a função glomerular, a determinação da uréia sanguínea tem pouco valor em pacientes pediátricos. A concentração plasmática de uréia é um estado estável determinado pela relação entre a produção de uréia e a sua depuração. Em recém-nascidos e lactentes, sua produção é muito variável, e as alterações nos níveis sanguíneos dependem fundamentalmente da quantidade de proteínas ingeridas na dieta e não da filtração glomerular (24, 27, 66, 78).

MacGregor (256), ao analisar a evolução de crianças com nefropatia do refluxo, individualizou um grupo, que ele chamou de "pielonefrite lenta". Esses pacientes, cujo prognóstico foi desfavorável, morriam, em insuficiência renal, associada ou não à hipertensão arterial, na adolescência ou no início da idade adulta. Este autor destacou o fato da insuficiência renal instalar-se insidiosamente, mantendo-se os pacientes em bom estado geral até as fases terminais da uremia e enfatizou que a prevenção desta entidade depende de sua identificação precoce na infância. Noutros casos, o deficit de função renal pode levar até 3 a 4 décadas para se tornar manifesto (406), o que impede, muitas vezes, que se liguem os achados no adulto ao RVUP presente na infância.

Lewy e Sorrenti (229), estudando 18 pacientes com nefropatia do refluxo, com idades variando entre 7 e 16 anos, constataram que, dos 8 casos com creatinina sérica inferior a 1,6mg%, 75% permaneceram com função renal estável por um período de 4 a 6 anos e os 25% restantes necessitaram de tratamento dialítico e que, dos 10 com creatinina sérica igual ou superior a 2,2mg%, após um período de seguimento de 1 a 7 anos, 80% estavam em diálise.

Salvatierra, Kountz e Belzer (337), acompanhando 18 pacientes com insuficiência renal crônica terminal secundária a nefropatia do refluxo, verificaram que a idade média na qual se identificou a insuficiência renal foi de 19,1 anos, mas os limites foram 5 e 36 anos.

Aperia e colaboradores (10), estudando 22 meninas com idades entre 3 e 13 anos, observaram que, em unidades renais submetidas a graus severos de RVUP, havia uma deterioração progressiva da filtração glomerular, que se acelerava após os 6 anos de idade, e que antes da puberdade se podia esperar uma perda da função renal superior a 50%.

Na literatura, em séries de pacientes com RVUP ou com nefropatia do refluxo, é difícil avaliar a prevalência de deficit na filtração glomerular porque são relatados em geral, apenas os casos em que há insuficiência renal terminal, não sendo consideradas as reduções moderadas da função renal.

A prevalência de deficit de filtração glomerular, no momento do diagnóstico do RVUP, avaliada pela dosagem da creatinina sérica foi de 22,4% na amostra com RVUP. Quando se consideraram somente os 24 pacientes com nefropatia do refluxo, ela foi de 54,2%, sendo de 36,4% nos casos com nefropatia do refluxo unilateral e de 69,2% nos com bilateral. Três dos 13 pacientes com valores de creatinina situados na faixa de desvios significativos apresentavam creatininemia maior do que 2mg%, o que indica comprometimento severo da função renal.

#### 4.7 - Avaliação da Capacidade de Concentração Urinária

A prova de concentração urinária é o teste mais simples pelo qual se pode avaliar a função tubular. Ela pode ser executada, em crianças, com privação de água (87), com o uso parenteral de pitressin (404) ou com a administração intranasal de 1-deamino-8-D-arginina vasopressina - DDAVP (11). Utilizou-se a privação de água por não dispormos, em nosso meio, de pitressin ou DDAVP. O exame não foi realizado em pacientes com idade inferior a 2 anos pelos perigos da restrição de líquidos e pelas dificuldades na padronização e interpretação dos resultados nesta faixa etária. Para evitar a interferência de IU na valorização dos resultados, a prova foi feita, sempre, depois de um período mínimo de 4 meses sem bacteriúria.

Vários trabalhos (54, 127, 252, 328, 343) demonstraram que infecção localizada no parênquima renal produz diminuição na

capacidade de concentração urinária. Contudo, há controvérsias quanto ao período em que, após a cura da bacteriúria, há recuperação da capacidade de concentrar a urina: para Brumfitt (54) são suficientes 2 semanas, enquanto para McCrory (252) são necessários 2 a 3 meses. Savage e colaboradores (343) mostraram que, ao final de 4 meses, em todas as 39 meninas que estudaram, havia melhora acentuada na osmolaridade urinária.

Estudos experimentais (126, 200, 280) comprovaram que a PNC se associa a uma redução na capacidade de concentração urinária. Miller, Layzell e Stewart (280) observaram, em ratos, que a diminuição na concentração urinária é progressiva e que a erradicação da infecção determina uma melhora, que se torna evidente após 6 semanas, mas não resulta em normalização do teste. Kaye e Rocha (200), também em ratos, constataram que na PNC inicial, o tratamento antimicrobiano precoce reverte o defeito na concentração da urina. Estes achados indicam que a redução na capacidade de concentração dependem de 2 fatores: infecção do parênquima renal e lesões anatômicas no interstício.

Uehling (401), acompanhando 44 controles e 54 pacientes com RVUP com idades compreendidas entre 1 e 14 anos, observou que a melhora verificada na capacidade de concentração estava relacionada ao controle da IU e não à cura do RVUP e concluiu que, em crianças com IU, a presença ou ausência de RVUP não pode ser prevista através da prova de concentração. Savage e colaboradores (343) mediram a osmolaridade da urina em controles e em 39 crianças com idades entre 4 e 7 anos com IU com e sem RVUP. Verificaram que os pacientes com RVUP alcançavam níveis significativamente mais baixos. Utley e associados (404) estudaram 63 crianças, cujas idades variaram entre 3 meses e 12 anos e constataram que o grupo com IU e anormalidades radiológicas apresentava um comprometimento maior da capacidade de concentração quando comparado às bacteriúricas com radiografias normais. Este estudo pode ser criticado por ter reunido num único conjunto uma amostra heterogênea, constituída por pacientes com anormalidades variadas, tais como hidronefrose, caliectasias, cicatrizes renais e RVUP com dilatação pieloureteral uni ou bilaterais, o que dificulta a interpretação dos resultados. Lindberg e associados (235) demonstraram, em 24 meninas escolares com RVUP, que, quan-

do não havia IU ou nefropatia do refluxo, elas apresentavam osmolaridade urinária dentro da faixa de desvios não significativos e que as pacientes com cicatrizes renais mostravam valores significativamente mais baixos.

4.7.1 - Média dos valores de osmolaridade urinária - Quando se estudaram as médias dos valores de osmolaridade urinária de pacientes sem e com nefropatia do refluxo, observou-se que a disposição destas médias foi tal que a análise estatística revelou diferenças significativas entre os valores dos 3 grupos em que se classificaram as crianças com RVUP. Os resultados mais afastados, em relação à média, foram obtidos entre os portadores de nefropatia do refluxo bilateral. Entre estes últimos, na anamnese, muitas vezes, houve referência espontânea ou quando inquiridos sobre a ocorrência de polidipsia e poliúria.

4.7.2 - Prevalência de deficit na capacidade de concentração urinária - A prevalência de deficit na capacidade de concentração urinária em crianças com RVUP, com idade igual ou superior a 2 anos, avaliadas na ausência de bacteriúria foi de 31,4%. Quando se considerou a presença ou não de nefropatia do refluxo, verificou-se que os pacientes sem nefropatia concentravam normalmente sua urina, enquanto, quando havia cicatrizes renais, a prevalência desta alteração funcional foi de 61,1%, sendo de 28,6% no grupo com lesões unilaterais e de 81,8% no grupo com bilaterais.

A análise dos nossos resultados confirma o que foi anteriormente demonstrado por Uehling (401) e Lindberg e colaboradores (235). Crianças com RVUP, na ausência de IU, frequentemente apresentam concentração urinária normal e, portanto, esta prova não parece ser útil na diferenciação entre pacientes pediátricos com e sem RVUP. Ainda que redução na capacidade de concentração tenha sido mais freqüente em portadores de nefropatia do refluxo bilateral, a ocorrência de cicatrizes renais, na amostra estudada, não se associou, sempre, a deficit na capacidade de concentração urinária, mesmo em casos com nefropatia do refluxo bilateral. Quando unilateral, quase 3/4 dos pacientes examinados conservavam o poder de concentrar sua urina. Estes achados parecem invalidar o uso da prova de concentração como substituti

tivo da urografia excretória nas repercussões renais de RVUP como foi sugerido, em 1976, por Uehling e Wear (402).

Notou-se, também, durante o estudo, uma dificuldade no cumprimento da dieta seca, que nem sempre foi bem tolerada pelos pacientes, o que determinou a repetição do exame em vários deles, que necessitaram, inclusive, de supervisão por parte da enfermagem.

Outro aspecto que deve ser destacado é a necessidade de se verificar, antes de se considerar um resultado como alterado, se não houve efetivamente ingestão de líquidos.

#### 4.8 - Diagnóstico Retrospectivo de Refluxo Intra-Renal

O diagnóstico de refluxo intra-renal exige alguns cuidados, tanto na técnica do exame como na interpretação dos achados, que incluem: definição das áreas renais, grau de enchimento vesical e comparação entre radiografias obtidas antes da injeção do contraste e durante a fase de RVU máximo (264, 325).

Todos os filmes da uretrocistografia devem incluir as áreas renais, especialmente durante a fase de esforço miccional máximo, quando o refluxo intra-renal é mais provável. A presença de fezes no cólon impede, muitas vezes, uma visualização adequada dos rins, por isso também na uretrocistografia é importante que se dispense atenção ao preparo intestinal.

O grau de enchimento vesical durante o estudo radiológico, quando inadequado, pode levar a resultados falsos-negativos ou falsos-positivos.

Ao se compararem as radiografias obtidas antes da injeção do contraste e durante a fase de RVU máximo, podem-se identificar diferenças em áreas renais dependentes da presença de contraste no parênquima devido a refluxo intra-renal.

Como o diagnóstico de refluxo intra-renal foi retrospectivo nos casos que estudamos, assim como nas séries relatadas na literatura, o material radiológico analisado não preenchia as condições descritas acima. Este fato, aliado à intermitência do refluxo intra-renal, pode ser o responsável pela baixa prevalência com que ele tem sido encontrado.

Reconheceu-se a presença de refluxo intra-renal em 2 lactentes, o que correspondeu a 3,4% da amostra e a 4,25% dos pacientes com RVUP com idade inferior a 6 anos e a 12,5% das crianças com graus mais intensos (III e IV) de RVUP nesta faixa etária.

No quadro XIII estão registrados os dados retirados de 4 séries da literatura sobre a prevalência de refluxo intra-renal em portadores de RVU. Em todas elas, como já foi referido, o diagnóstico de refluxo intra-renal foi retrospectivo, pela revisão dos documentos radiológicos. A análise estatística não mostrou diferença significativa entre os nossos resultados e os apresentados no quadro XII, quando se considerou a prevalência de refluxo intra-renal em crianças com RVUP com idades entre 0 e 14 anos ( $\chi^2=5,55$ ;  $gl=4$ ;  $p<0,001$ ).

#### QUADRO XIII

##### REFLUXO INTRA-RENAL: PREVALÊNCIA EM CRIANÇAS COM REFLUXO VESICoureTERAL

INVESTIGADOR	GRUPO ESTUDADO	CASOS C/ RVU	REFLUXO INTRA-RENAL	
			CASOS	(%)
Bourne (45)	< 6 anos	47	7	14,9
Rolleston (325)	0 - 4 anos	241	16	6,7
Rose (330)	0 - 16 anos	150	15	10,0
Uldall (403)	0 - 13 anos	76	7	9,2
Bourne (45)	0 - 14 anos	119	8	6,7
Rolleston (325)	0 - 12 anos	344	16	4,6

Cicatrizes renais em áreas expostas a refluxo intra-renal são observadas numa frequência que varia entre 26,7% e 87,5% dos pacientes no momento do seu diagnóstico (45, 325, 330, 403). Durante o período de acompanhamento, podem surgir cicatrizes em mais 20% (325). Quando se encontra refluxo intra-renal associado a graus mais severos de RVUP, o prognóstico renal é mais grave que o associado a graus menos intensos de RVUP. Estes achados estabeleceram uma relação causal entre refluxo intra-renal

e nefropatia do refluxo, tendo levado Williams (425) a questionar se a diferença entre RVUP com e sem lesão renal não estaria mais na dependência da capacidade de defesa da papila renal do que ao nível da junção ureterovesical.

Os conhecimentos sobre refluxo intra-renal permitiram identificar uma população em risco de desenvolver nefropatia do refluxo: recém-nascidos, lactentes e pré-escolares com RVUP moderado ou severo, cujo reconhecimento é fundamental para a preservação de sua função renal. A uretrocistografia miccional passou a ser um exame ainda mais importante na avaliação destas crianças pela possibilidade de identificação de refluxo intra-renal.

## **5 - CONCLUSÕES**

## 5- CONCLUSÕES

5.1 - Houve predomínio significativo ( $p < 0,02$ ) de RVUP no sexo feminino na amostra considerada em conjunto e isoladamente, em cada uma das faixas etárias, sendo a relação entre os sexos feminino e masculino, respectivamente, maior em escolares (3:1) e menor em lactentes (1,9:1).

5.2 - IU foi a principal indicação para a investigação radiológica do aparelho urinário, que permitiu o diagnóstico de RVUP. Exceto pela presença de IU, hipertensão arterial, insuficiência renal crônica ou malformações de outros órgãos ou sistemas, não se encontrou nenhuma outra manifestação que levasse a pressupor a ocorrência de RVUP.

5.3 - Houve associação significativa ( $p < 0,05$ ) entre o período durante o qual as unidades renais foram submetidas a RVUP não tratado e a presença de nefropatia do refluxo.

5.4 - A prevalência de nefropatia do refluxo foi igual nos 2 sexos.

5.5 - Não houve associação significativa ( $p < 0,05$ ) entre o grau

de nefropatia do refluxo e o sexo dos pacientes.

5.6 - Houve associação significativa ( $p < 0,001$ ) entre os graus de RVUP e de nefropatia do refluxo.

5.7 - A presença e gravidade da nefropatia do refluxo dependem principalmente de 2 variáveis: tempo de exposição ao RVUP e grau de RVUP. Uma terceira variável, o sexo dos pacientes, também parece envolvida, porque os achados na urografia excretória foram proporcionalmente mais freqüentes e severos no sexo masculino.

5,8 - Houve associação significativa ( $p < 0,001$ ) entre a presença e intensidade da nefropatia do refluxo e a ocorrência de hipertensão arterial. A nefropatia do refluxo é, pois, uma causa de hipertensão arterial na infância.

5.9 - Houve associação significativa ( $p < 0,001$ ) entre a presença e intensidade da nefropatia do refluxo e a ocorrência de deficit de filtração glomerular, avaliada através da creatinina sérica. Nefropatia do refluxo leva, portanto, à insuficiência renal crônica na infância.

## **6-RESUMO**

# 6-RESUMO

Refluxo vesicoureteral primário (RVUP) é a regurgitação de urina através de uma junção ureterovesical congenitamente deficiente, constituindo uma causa de insuficiência renal crônica e/ou hipertensão arterial sistêmica em crianças e adultos jovens. Nefropatia do refluxo é o conjunto de lesões renais, dependentes de RVUP, associado ou não à infecção urinária, indistinguível quanto à localização, distribuição e características histológicas das da pielonefrite crônica.

Com a preocupação de analisar os fatores envolvidos no diagnóstico precoce de RVUP e as repercussões sobre o rim de RVUP não tratado, foram estudadas, prospectivamente, 59 crianças com idades entre 39 dias e 12 anos.

O diagnóstico de RVUP foi feito pela uretrocistografia miccional, realizada na ausência de bacteriúria, e os efeitos anatômicos sobre o rim foram avaliados através da urografia excretória e, os funcionais, pela dosagem da creatinina sérica e prova de concentração urinária. Foi medida a pressão arterial de todos os pacientes.

Houve predomínio significativo de RVUP no sexo feminino, nas 3 faixas etárias em que se classificou a amostra: lactentes, pré-escolares e escolares.

Foi principalmente pela investigação radiológica siste

mática de portadores de infecção urinária que se chegou ao diagnóstico de RVUP. Embora seja uma anormalidade congênita, o reconhecimento do RVUP foi feito no primeiro ano de vida em apenas 11,9% dos pacientes e, em 5,1%, durante a investigação etiológica de suas complicações tardias - hipertensão arterial e/ou insuficiência renal crônica.

A prevalência de nefropatia do refluxo, por número de pacientes e de unidades renais com RVUP, foi, respectivamente, de 42,4% e de 45,8%.

Ficou demonstrado que a presença e a intensidade da nefropatia do refluxo estão na dependência básica de 2 variáveis: tempo de exposição do rim ao RVUP e grau de RVUP.

As prevalências de hipertensão arterial e de deficit de filtração glomerular, no momento do diagnóstico do RVUP, foram, respectivamente, 15,5% e 22,4%. Isto provavelmente se deveu ao fato do reconhecimento do RVUP ter sido feito tardiamente, tendo as lesões renais começado no início da infância, numa fase na qual o rim é mais vulnerável aos efeitos do refluxo.

Nefropatia do refluxo é, pois, uma causa prevenível de hipertensão arterial e de insuficiência renal crônica, devendo todos os esforços serem dirigidos no sentido do reconhecimento precoce do RVUP.

34  
20

## **7- SUMMARY**

## 7- SUMMARY

Primary vesicoureteral reflux (PVUR) is the regurgitation of the urine due to a congenital deficiency of the ureterovesical junction. It is a cause of chronic renal failure and/or systemic arterial hypertension in children and young adults. The reflux nephropathy is the set of PVUR dependent kidney lesion whether or not associated to urinary infection. Concerning the localization, distribution and histological characteristics these lesions are indistinguishable from those due to chronic pyelonephritis.

Fifty-nine children with ages varying between 39 days and 12 years were studied in an attempt to analyse the factors involved in the early diagnosis of PVUR and the consequences of the non-treated reflux on the kidneys.

The diagnosis of the PVUR was made by the voiding cystourethrography, performed in the absence of bacteriuria. The anatomical effects on the kidneys were analyzed through the intravenous urography. Serum creatinine and the urinary concentration test were used to evaluate the functional ability of the kidneys. Blood pressure was measured in all patients.

The PVUR was predominant in females, whether infants, preschool or schoolchildren.

The diagnosis of PVUP was made basically by the systematic radiological investigation of patients with urinary tract infection.

Although the reflux is a congenital defect, its diagnosis was made in only 11.9% of patients in the first year of life and in 5.1%, during the etiological investigation of its late complications - arterial hypertension and/or chronic renal failure.

Considering the number of patients studied and the renal unities with PVUR, the prevalence of the reflux nephropathy was respectively of 42.4% and 45.8%.

The presence and intensity of the reflux nephropathy were mostly dependent of 2 variables: the severity of and the time of exposition of the kidney to the reflux.

When the diagnosis of PVUR was made the prevalence of arterial hypertension and glomerular filtration rate deficiency were respectively of 15.5% and 22.4%. We assume that this is due to a late diagnosis, suggesting these complications began in early childhood in a phase in which the kidneys are more easily affected by the reflux.

Reflux nephropathy is a preventable cause of arterial hypertension and of chronic renal failure and so its early diagnosis is too much important.

## **8 - BIBLIOGRAFIA**

## 8- BIBLIOGRAFIA

- 1 - ALLEN, R.P. The lower urinary tract. In: KAUFMANN, H.J., ed. *Progress in pediatric radiology*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1970. v.3:Genito-urinary tract. p.139-63.
- 2 - ALTMAN, D.H.; LAVASTIDA, M.T.; LITT, R.E.; GREENBERG, L.A. The roentgen evaluation of the urinary tract following treatment for vesicoureteral reflux. *Radiology*, 93(3):593-7, Sept. 1969.
- 3 - AMAR, A.D. Calicotubular backflow with vesicoureteral reflux: relation to pyelonephritis. *The Journal of the American Medical Association*, 213(2):293-4, July 1970.
- 4 - AMAR, A.D. Vesicoureteral reflux associated with congenital bladder diverticulum in boys and young men. *The Journal of Urology*, 107(6):966-8, June 1972.
- 5 - AMAR, A.D. & SINGER, B. Vesicoureteral reflux: a 10 - year study of 280 patients. *The Journal of Urology*, 109(6):999-1001, June 1973.
- 6 - AMBROSE, S.S. Reflux pyelonephritis in adults secondary to congenital lesions of the ureteral orifice. *The Journal of*



*Urology*, 102(3):302-4, Sept. 1969.

- 7 - ANDERSEN, H.J.; JACOBSSON, B.; LARSSON, H.; WINBERG, J. Hypertension, asymmetric renal parenchymal defect, sterile urine, and high E. coli antibody titre. *British Medical Journal*, 3(5870):14-8, July 1973.
- 8 - ANDRIOLE, V.T. & EPSTEIN, F.H. Prevention of pyelonephritis by water diuresis: evidence for the role of medullary hypertonicity in promoting renal infection. In: KASS, E.H., ed. *Progress in pyelonephritis*. Philadelphia, F.A. Davis, 1965. pt.3, p.232-8.
- 9 - ANGELL, M.E.; RELMAN, A.S.; ROBBINS, S.L. "Active" chronic pyelonephritis without evidence of bacterial infection. *The New England Journal of Medicine*, 278(24):1303-8, June 1968.
- 10 - APERIA, A.; BROBERGER, O.; ERICSSON, N.O.; WIKSTAD, I. Effect of vesicoureteral reflux on renal function in children with recurrent urinary tract infections. *Kidney International*, 9(5):418-23, May 1976.
- 11 - ARONSON, A.S. & SVENNINGSEN, N.W. DDAVP test for estimation of renal concentrating capacity in infants and children. *Archives of Disease in Childhood*, 49(8):654-9, Aug. 1974.
- 12 - ASHLEY, D.J.B. & MOSTOFI, F.K. Renal agenesis and dysgenesis. *The Journal of Urology*, 83(3):211-30, Mar. 1960.
- 13 - ASK-UPMARK (E.). Ueber juvenile maligne Nephrosclerose und ihr Verhältnis zu Störungen in der Nierenentwicklung. *Acta path. microb. scand.*, 1929, 7, 383. apud ROYER, P. Malformaciones del riñon. In: ROYER, P.; HABIB, R.; MATHIEU, H.; BROYER, M. *Nefrología pediátrica*. Barcelona, Toray, 1975. pt.1, cap.2, p.5-17
- 14 - ASSCHER, A.W. Urinary tract infection: value of early diagnosis. *Kidney International*, 7(2):63-7, Feb. 1975. |Editorial|.

- 15 - ASSCHER, A.W.; CHICK, S.; RADFORD, N.; WATERS, W.E.; SUSSMAN, M.; EVANS, J.S.; McLACHLAN, M.S.F.; WILLIAMS, J.E. Natural history of asymptomatic bacteriuria (ASB) in non-pregnant women. In: BRUMFITT, W. & ASSCHER, A.W., eds. *Urinary tract infection*; Proceedings of the Second National Symposium held in London, March 1972. London, Oxford University Press, 1973. sess.2, cap.7, p.51-61.
- 16 - ATWELL, J.D. & BEARD, R.C. Congenital anomalies of the upper urinary tract associated with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Journal of Pediatric Surgery*, 9(6):825-31, Dec. 1974.
- 17 - BABCOCK, J.R.; KEATS, G.K.; KING, L.R. Renal changes after an uncomplicated antireflux operation. *The Journal of Urology*, 115(6):720-1, June 1976.
- 18 - BAILEY, R.R. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis - reflux nephropathy. *Clinical Nephrology*, 1(3):132-41, May/June 1973.
- 19 - BAILEY, R.R.; GOWER, P.E.; ROBERTS, A.D.; De WARDENER, H.E. Prevention of urinary tract infection with low dose nitrofurantoin. *The Lancet*, 2(7734):1112-4, Nov. 1971.
- 20 - BAILEY, R.R.; LITTLE, P.J.; ROLLESTON, G.L. Renal damage after acute pyelonephritis. *British Medical Journal*, 1(5643):550-1, Mar. 1969.
- 21 - BAKER, R. & BARBARIS, H.T. Comparative results of urological evaluation of children with initial and recurrent urinary tract infection. *The Journal of Urology*, 116(4):503-5, Oct. 1976.
- 22 - BAKER, R.; MAXTED, W.; MAYLATH, J.; SHUMAN, I. Relation of age, sex and infection to reflux: data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients. *The Journal of*

*Urology*, 95(1):27-32, Jan. 1966.

- 23 - BARNHOUSE, D.H. Prune belly syndrome. *British Journal of Urology*, 44(3):356-60, June 1972.
- 24 - BARRATT, T.M. Assessment of renal function in children. *Modern Trends in Pediatrics*, 4:181-215, 1974 .
- 25 - BARRATT, T.M. Hypertension in childhood. In: WILLIAMS, D.I. *Urology in childhood*. Berlin, Springer, 1974. cap.D, p. 34-49.
- 26 - BARRATT, T.M. Management of renal failure in infancy. In: WILKINSON, A.W., ed. *Recent advances in pediatric surgery*. Edinburg, Churchill Livingstone, 1975. v.3, p.89-102.
- 27 - BARRATT, T.M. The nephrological background to urology. In: WILLIAMS, D.I. *Urology in childhood*. Berlin, Springer, 1974. cap.A, p.1-12.
- 28 - BARRATT, T.M. Urinary tract infection. In: WILLIAMS, D.I. *Urology in childhood*. Berlin, Springer, 1974. cap.G, p. 81-95.
- 29 - BARRATT, T.M. & MACAULAY, D. Renal disease in childhood. In: BLACK, D., ed. *Renal disease*. 3.ed. Oxford, Blackwell, 1972. pt.3, chap.28, p.805-25.
- 30 - BARRETT, D.M.; MALEK, R.S.; KELALIS, P.P. Problems and solutions in surgical treatment of 100 consecutive ureteral duplications in children. *The Journal of Urology*, 114(1):126-30, July 1975.
- 31 - BECK, A.D. The effect of intra-uterine urinary obstruction up on the development of the fetal kidney. *The Journal of Urology*, 105(6):784-9, June 1971.
- 32 - BEESON, P.B. Discussion. In: KASS, E.H., ed. *Progress in*

*pyelonephritis*. Philadelphia, F.A. Davis, 1965. pt.5, p. 367-87.

- 33 - BEESON, P.B. Urinary tract infection and pyelonephritis. In: BLACK, D.A.K., ed. *Renal disease*. 2.ed. Oxford, Blackwell, 1967. pt.2, chap.15, p.382-403.
- 34 - BELMAN, A.B.; FILMER, R.B.; KING, L.R. Surgical management of duplication of the collecting system. *The Journal of Urology*, 112(3):316-21, Sept. 1974.
- 35 - BERGSTRÖM, T.; LARSON, H.; LINCOLN, K.; WINBERG, J. Studies of urinary tract infections in infancy and childhood. XII. Eighty consecutive patients with neonatal infection. *The Journal of Pediatrics*, 80(5):858-66, May 1972.
- 36 - BERNSTEIN, J. A classification on renal cysts. In: GARDNER Jr., K.D., ed. *Cystic diseases of the kidney*. New York, John Wiley, 1976. p.3-30.
- 37 - BERNSTEIN, J. The morphogenesis of renal parenchymal maldevelopment (renal dysplasia). *The Pediatric Clinics of North America*, 18(2):395-407, May 1971. |Symposium on Pediatric Nephrology|.
- 38 - BIALESTOCK, D. Studies of renal malformations and pyelonephritis in children with and without associated vesico-ureteral reflux and obstruction. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 35(4):120-35, Nov. 1965.
- 39 - BLACK, D.A.K. The problem of chronic pyelonephritis. *The Practitioner*, 197(1181):593-7, Nov. 1966.
- 40 - BLANDY, J.P. & PEAD, J. Normal and abnormal variation in the dimensions of pairs of kidneys. *British Journal of Urology*, 39(5):536-43, Oct. 1967.
- 41 - BLANK, E. & GIRDANY, B.R. Prognosis with vesicoureteral reflux. *Pediatrics*, 48(5):782-7, Nov. 1971.

- 42 - BLAUFox, M.D. Systemic arterial hypertension in pediatric practice. *The Pediatric Clinics of North America*, 18(2): 577-93, May 1971. |Symposium on Pediatric Nephrology|.
- 43 - BLIGHT Jr., E.M. & O'SHAUGNESSY, E.J. Vesicoureteral reflux in children: a prospective study. *The Journal of Urology*, 102(1):44-6, July 1969.
- 44 - BOURAS, M.; SILVESTRE, D.; BROYER, M.; RAIMBAULT, G. Renal transplantation in children: a psychological survey. *Clinical Nephrology*, 6(5):478-82, Nov. 1976.
- 45 - BOURNE, H.H.; CONDON, V.R.; HOYT, T.S.; NIXON, G.W. Intrarenal reflux and renal damage. *The Journal of Urology*, 115(3):304-6, Mar. 1976.
- 46 - BRANNAN, W. & HENRY II, H.H. Ureteral ectopia: report of 39 cases. *The Journal of Urology*, 109(2):192-5, Feb. 1973.
- 47 - BRANNAN, W.; OCHSNER, M.G.; ROSENCRANTZ, D.R.; WHITEHEAD Jr., C.M.; GOODIER, E.H. Experiences with vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*, 109(1):46-8, Jan. 1973.
- 48 - BLAUDE, H.; FORFAR, J.O.; GOULD, J.C.; McLEOD, J.W. Cell and bacterial counts in the urine of normal infants and children. *British Medical Journal*, 4(5581):697-701, Dec. 1967.
- 49 - BREDIN, H.C.; WINCHESTER, P.; McGOVERN, J.H.; DEGNAN, M. Family study of vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*, 113(5):623-5, May 1975.
- 50 - BRODEUR, A.E.; GOYER, R.A.; MELICK, W. A potential hazard of barium cystography. *Radiology*, 85(6):1080-4, Dec. 1965.
- 51 - BROYER, M. Hipertensi3n arterial de origen renal. In: ROYER, P.; HABIB, R.; MATHIEU, H.; BROYER, M. *Nefrologia pedi3trica*. Barcelona, Toray, 1975. pt.4, cap.4, p.284-90.
- 52 - BRUMFITT, W. Bacteriological aspects of renal disease. In:

BLACK, D., ed. *Renal disease*. 3.ed. Oxford, Blackwell, 1972. pt.2, chap.13, p.367-97.

- 53 - BRUMFITT, W.; PATH, M.C.; GRÜNEBERG, R.N.; LEIGH, D.A. Bacteriuria in pregnancy; with reference to prematurity and long term effects on the mother. *British Journal of Urology*. Symposium on pyelonephritis, 39:20-7, 1967. Special number.
- 54 - BRUMFITT, W. & PURSELL, R. Double-blind trial to compare ampicillin, cephalixin, co-trimoxazole and trimethoprim in treatment of urinary infection. *British Medical Journal*, 2(5815):673-6, June 1972.
- 55 - BUCY, J.G. & CARLIN, M.R. The silent neurogenic bladder. *The Journal of Urology*, 114(2):296-8, Aug. 1975.
- 56 - BUMPUS Jr., H.C. Urinary reflux. *The Journal of Urology*, 12(4):341-6, Oct. 1924.
- 57 - BURGER, R.H. A theory on the nature of transmission of congenital vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*, 108(2):249-54, Aug. 1972.
- 58 - BURKE, E.C. & KELALIS, P.P. Recurrent urinary tract infections in children; clinical approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 44(7):489-99, July 1969.
- 59 - CALCAGNO, P.L. & HOLLERMAN, C.E. Urinary tract infection in infants and children; antimicrobial therapy. In: STRAUSS, J., ed. *Pediatric nephrology*. New York, Stratton International Medical Book, 1974. v.1:Current concepts in diagnosis and management. pt.4, p.361-8.
- 60 - CAMERON, J.S. Glomerulonephritis - 1974. *Irish Journal of Medical Science*, suppl.:72-80, June 1975
- 61 - CAMERON, J.S. The management of acute and chronic renal failure in children. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 15(1):14-29, Jan. 1973.

- 62 - CASS, A.S. & IRELAND, G.W. Significance of ureteral submucosal, tunnel length, orifice configuration and position in vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*, 107(6):963-5, June 1972.
- 63 - CASS, A.S. & STEPHENS, F.D. Posterior urethral valves: diagnosis and management. *The Journal of Urology*, 112(4):519-25, Oct. 1974.
- 64 - CATTELL, W.R.; CHAMBERLAIN, D.A.; FRY, I.K.; McSHERRY, M.A.; BROUGHTON, C.; O'GRADY, F. Long-term control of bacteriuria with trimethoprim-sulphonamide. *British Medical Journal*, 1(5745):377-9, Feb. 1971.
- 65 - CATTELL, W.R.; SARDESON, J.M.; SUTCLIFFE, M.B.; O'GRADY, F. Kinetics of urinary bacterial response to antibacterial agents. In: O'GRADY, F. & BRUMFITT, W., eds. *Urinary tract infection; Proceedings of the First National Symposium held in London, April, 1968*. London, Oxford University Press, 1968. sess.5, cap.22, p.212-26.
- 66 - CHANTLER, C. Evaluation of laboratory and other methods of measuring renal function. In: LIEBERMAN, E., ed. *Clinical pediatric nephrology*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1976. pt.3, cap.25, p.510-27.
- 67 - CHANTLER, C. Newborn disorders. In: LIEBERMAN, E., ed. *Clinical pediatric nephrology*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1976. pt.2, cap.16, p.310-39.
- 68 - CHRISPIN, A.R. Medullary necrosis in infancy. *British Medical Bulletin*, 28(3):233-6, Sept. 1972.
- 69 - CHRISPIN, A.R.; HULL, D.; LILLIE, J.G.; RIDSON, R.A. Renal tubular necrosis and papillary necrosis after gastroenteritis in infants. *British Medical Journal*, 1(5693):410-12, Feb. 1970.
- 70 - CLARK, R.E.; TEPLICK, S.K.; LONG, J.M. Small atrophic kidney

secondary to renal vein thrombosis; report of a case diagnosed arteriographically. *The Journal of Urology*, 114(3): 457-9, Sept. 1975.

- 71 - COLODNY, A.H. & LEBOWITZ, R.L. The importance of voiding during a cystourethrogram. *The Journal of Urology*, 111(6):838-9, June 1974.
- 72 - CONDIE, A.P.; BRUMFITT, W.; REEVES, D.S.; WILLIAMS, J.D. The effects of bacteriuria in pregnancy on foetal health. In: BRUMFITT, W. & ASSCHER, A.W., eds. *Urinary tract infection; Proceedings of the Second National Symposium held in London, March 1972*. London, Oxford University Press, 1973. sess.2, cap.13, p.108-16.
- 73 - CONDIE, A.P.; WILLIAMS, J.D.; REEVES, D.S.; BRUMFITT, W. Complications of bacteriuria in pregnancy. In: O'GRADY, F. & BRUMFITT, W., eds. *Urinary tract infection; Proceedings of the First National Symposium held in London, April, 1968*. London, Oxford University Press, 1968. sess.4, cap.17, p. 148-59.
- 74 - COX, C.E. & HINMAN Jr., F. Factors in resistance to infection in the bladder. I. The eradication of bacteria by vesical emptying and intrinsic defense mechanisms. In: KASS, E.H., ed. *Progress in pyelonephritis*. Philadelphia, F.A. Davis, 1965. pt.7, p.563-70.
- 75 - CUNHA, L.; YORDI, L.M.; FELDMAN, C.J. A Radiologia no diagnóstico nefrológico. In: LOBATO, O. & BRAGA, B.F., eds. *Orientação diagnóstica em nefrologia*. Porto Alegre, FALMED, 1975. cap.4, p.45-66.
- 76 - CUSSEN, L.J. Vesicoureteral reflux in children; frequency and associated urologic abnormalities. *Investigative Urology*, 8(6):640-4, May 1971.
- 77 - DAVIES, A.G.; McLACHLAN, M.S.F.; ASSCHER, A.W. Progressive kidney damage after non-obstructive urinary tract infection.

*British Medical Journal*, 4(5837):406-7, Nov. 1972.

- 78 - DAVIES, D.P. & SAUNDERS, R. Blood urea; normal values in early infancy related to feeding practices. *Archives of Disease in Childhood*, 48(7):563-5, July 1973.
- 79 - DAVIES, J.M.; LITTLEWOOD, J.M.; GIBSON, G.L.; MEADOW, S.R. Prevalence of bacteriuria in infants and preschool children. *The Lancet*, 2(7871):7-9, July 1974.
- 80 - deCASTRO, F.J.; BIESBROECK, R.; ERIKSON, C.; FARRELL, P.; LEONG, W.; MURPHY, D.; GREEN, R. Hypertension in adolescents; a significantly high prevalence among students attending an inner city school. *Clinical Pediatrics*, 15(1):24-6, Jan. 1976.
- 81 - DEVINE, P.C.; DAVIS Jr., C.S.; DEVINE Jr., C.D.; FIVEASH Jr., J. G. Vesicoureteral reflux in children; indications for surgical and nonsurgical treatment. *Urology*, 3(3):315-8, Mar. 1974.
- 82 - De WARDENER, H.E. The difficulty of diagnosing pyelonephritis. *British Journal of Urology*, 37(1):1-6, Feb. 1965.
- 83 - DREW, J.H. & ACTON, C.M. Radiological findings in newborn infants with urinary infection. *Archives of Disease in Childhood*, 51(8):628-30, Aug. 1976.
- 84 - DU PREEZ, H.M. & CREMIN, B.J. Urinary calculi in childhood; a clinical and radiological study. *South African Medical Journal*, 47(22):1025-9, June 1973.
- 85 - DWOSKIN, J.Y. Sibling uropathology. *The Journal of Urology*, 115(6):726-7, June 1976.
- 86 - DWOSKIN, J.Y. & PERLMUTTER, A.D. Vesicoureteral reflux in children: a computerized review. *The Journal of Urology*, 109(5):888-90, May 1973.
- 87 - EDELMANN Jr., C.M.; BARNETT, H.L.; STARK, H.; BOICHIS, H.; RO -

- DRIGUEZ-SORIANO, J. A standardized test of renal concentrating capacity in children. *American Journal of Diseases of Children*, 114(6):639-44, Dec. 1967.
- 88 - EDWARDS, D. Radiologic investigation of chronic pyelonephritis. In: KASS, E.H., ed. *Progress in pyelonephritis*. Philadelphia, F.A. Davis, 1965. pt.8, p.604-12.
- 89 - EDWARDS, D. Significance of vesico-ureteric reflux in childhood. In: O'GRADY, F. & BRUMFITT, W., eds. *Urinary tract infection; Proceedings of the First National Symposium held in London, April, 1968*. London, Oxford University Press, 1968. sess.3, cap.12, p.104-7.
- 90 - EISENDRATH, D.N.; KATZ, H.; GLASSER, J.M. Bladder reflux: a clinical and experimental study. *The Journal of the American Medical Association*, 85(15):1121-5, Oct. 1925.
- 91 - ELBERG, A.J.; WENGER, A.J.; BAKER, R.; STRAUSS, J. Hemodialysis in children. In: STRAUSS, J., ed. *Pediatric Nephrology*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1976. v.2: Epidemiology, evaluation and therapy. pt.7, p.485-96.
- 92 - ERICSSON, N.O. & IVEMARK, B.I. Renal dysplasia and pyelonephritis in infants and children. Part I. *A.M.A. Archives of Pathology*, 66(3):255-63, Sept. 1958.
- 93 - ERICSSON, N.O. & IVEMARK, B.I. Renal dysplasia and pyelonephritis in infants and children. Part II. Primitive ductules and abnormal glomeruli. *A.M.A. Archives of Pathology*, 66(3):264-9, Sept. 1958.
- 94 - FAIR, W.R. & GOVAN, D.E. Influence of vesico-ureteral reflux on the response to treatment of urinary tract infections in female children. *British Journal of Urology*, 48(2):111-7, Apr. 1976.
- 95 - FAIR, W.R.; GOVAN, D.E.; FRIEDLAND, G.W.; FILLY, R.A. Urinary tract infections in children. Part.I. Young girls with

non-refluxing ureters. *The Western Journal Of Medicine*, 12(5):366-73, Nov. 1974.

- 96 - FEHRENBAKER, L.G.; KELALIS, P.P.; STICKLER, G.B. Vesicoureteral reflux and ureteral duplication in children. *The Journal of Urology*, 107(5):862-4, May 1972.
- 97 - FILLY, R.A.; FRIEDLAND, G.W.; GOVAN, D.E.; FAIR, W.R. Development and progression of clubbing and scarring in children with recurrent urinary tract infections. *Radiology*, 113(2):145-53, Oct. 1974.
- 98 - FILLY, R.A.; FRIEDLAND, G.W.; GOVAN, D.E.; FAIR, W.R. Urinary tract infections in children. Part II. Roentgenologic aspects. *The Western Journal of Medicine*, 121(5):374-81, Nov. 1974.
- 99 - FOURNIER. Discussion. In: HOLLAND, N.H.; KOTCHE, T; BHATHENA, D. *Hypertension in children with chronic pyelonephritis*. *Kidney Internationalis*, 8(suppl.5):S-251, Sept. 1975.
- 100 - FREEDMAN, L.R. Natural history of urinary infection in adults. *Kidney Internationalis*, 8(suppl.4):S-96-100, Aug. 1975.
- 101 - FREEDMAN, L.R. Urinary tract infection, pyelonephritis, and other forms of chronic interstitial nephritis. In: STRAUSS, M.B. & WELT, L.G., eds. *Diseases of the kidney*. 2.ed. Boston, Little,Brown, 1971. v.1, cap.18, p.667-733.
- 102 - FREEMAN, R.B. Does bacteriuria lead to renal failure? *Clinical Nephrology*, 1(2):61-2, Mar./Apr. 1973.
- 103 - FREEMAN, R.B.; SMITH, W.M.; RICHARDSON, J.A.; HENNELY, P.J.; THURM, R.H.; URNER, C.; VAILLANCOURT, J.A.; GRIEP, R.J.; BROMER, L. Long-term therapy for chronic bacteriuria in Men. *Annals of Internal Medicine*, 83(2):133-47, Aug. 1975.
- 104 - FRITJOFSSON, A.; & SUNDIN, T. Studies of renal function in vesico-ureteric reflux. *British Journal of Urology*, 38(4):

445-52, Aug. 1966.

- 105 - FRY, J.; DILLANE, J.B.; JOINER, C.L.; WILLIAMS, J.D. Acute urinary infections; their course and outcome in general practice with special reference to chronic pyelonephritis. *The Lancet*, 1(7243):1318-21, June 1962.
- 106 - FRYE, R.N.; PATEL, H.R.; PARSONS, V. Familial renal tract abnormalities and cortical scarring. *Nephron*, 12(3):188-96, 1974.
- 107 - GAULT, M.H. & DOSSETOR, J.B. Chronic pyelonephritis: relative incidence in transplant recipients. *The New England Journal of Medicine*, 275(15):813-6, Oct. 1966.
- 108 - GEIST, R.W. & ANTOLAK Jr., S.J. The clinical problems of children with sterile ureteral reflux. *The Journal of Urology*, 108(2):343-6, Aug. 1972.
- 109 - GHAZALI, S.; BARRATT, T.M.; WILLIAMS, D.I. Childhood urolithiasis in Britain. *Archives of Disease in Childhood*, 48(4):291-5, Apr. 1973.
- 110 - GIBSON, H.M. Ureteral reflux in the normal child. *The Journal of Urology*, 62(1):40-3, July 1949.
- 111 - GLECKMAN, R. The controversy of treatment of asymptomatic bacteriuria in non-pregnant women - resolved. *The Journal of Urology*, 116(6):776-7, Dec. 1976.
- 112 - GLECKMAN, R. Trimethoprim-sulfamethoxazole vs ampicillin in chronic urinary tract infections; a double-blind multicenter cooperative controlled study. *The Journal of the American Medical Association*, 233(5):427-31, Aug. 1975.
- 113 - GOLDBERG, L.M.; VOSTI, K.L.; RANTZ, L.A. Microflora of the urinary tract examined by voided and aspirated urine culture. In: KASS, E.H., ed. *Progress in pyelonephritis*. Philadelphia,

F.A. Davis, 1965. pt.7, p.545-9.

- 114 - GOLDMAN, R.L. & FRIEDMAN, N.B. Epididymal tubules in the dysplastic kidney. *The Journal of Urology*, 99(2):148-53, Feb. 1968.
- 115 - GOLDRAICH, I.H.; GOLDRAICH, N.P.; PRANKE, M.L.; CUNHA, L. Hipertensão arterial na infância |A ser apresentado no 20º Congresso Brasileiro de Pediatria, Rio de Janeiro, 24 a 29 de julho de 1977.|
- 116 - GOLDRAICH, I.H. & KOPSTEIN, J. Análise econômica de hemodiálise. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE NEFROLOGIA, 8º, Curitiba, 1976. *Resumos*. p.65.
- 117 - GOLDRAICH, N.P. & GOLDRAICH, I.H. Glomerulopatias primárias: uma atualização. *Revista de Medicina ATM*, 11, 1976. | no prelo |.
- 118 - GOLDRAICH, N.P.; KILPP, J.C.; KOFF, W.J.; MONTENEGRO, T.; PRANKE, M.L. Patologia renal associada a malformações do aparelho digestivo alto e da via biliar. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA PEDIÁTRICA, 6º, Porto Alegre, 1976. *Resumos*. nº 82, p.86.
- 119 - GOLDRAICH, N.P.; KILPP, J.C.; KOFF, W.J.; PRANKE, M.L.; MONTENEGRO, T.S. Diseases of genito-urinary tract associated to malformation of the upper digestive tract and extra-hepatic biliary tract. In: INTERNATIONAL FORUM FOR PAEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION, São Paulo, 1977. *Abstracts*. nº27.
- 120 - GOLDRAICH, N.P. & KOFF, W.J. Reflux nephropathy: a 5-years prospective study. In: SOCIEDAD LATINO-AMERICANA DE INVESTIGACION PEDIATRICA, 14º, Punta del Este, 1976. *Papers*. nº26.
- 121 - GOLDRAICH, N.P.; KOFF, W.J.; PRANKE, M.L. Diagnóstico de infecção urinária na infância: valor da punção suprapúbica..

In: CONGRESSO BRASILEIRO DE NEFROLOGIA, 89, Curitiba, 1976. Resumos. p.15.

- 122 - GOLDRAICH, N.P.; KOFF, W.J.; PRANKE, M.L. Punção suprapúbica no diagnóstico da infecção urinária na infância. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA PEDIÁTRICA, 69, Porto Alegre, 1976. Resumos. nº 75. p.84.
- 123 - GOLDRAICH, N.P. & LOBATO, O. Paralisia facial periférica e hipertensão arterial na infância e adolescência. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul*, 18(4):293-5, dez. 1974.
- 124 - GOLDRAICH, N.P.; MENDEZ, H.M.M.; ANTUNES, C.; LOBATO, C.; SANTOS, O.C.dos Associação VATER: I. Apresentação clínica. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA PEDIÁTRICA, 69, Porto Alegre, 1976. Resumos. nº 91, p.89..
- 125 - GOLDRAICH, N.P.; PRANKE, M.L.; KOFF, W.J. Prevalência dos diferentes tipos de nefropatias num ambulatório de Nefrologia infantil. In: CONGRESSO PAN-AMERICANO DE PEDIATRIA, 119, São Paulo, 1975. *Temas livres*, p.127.
- 126 - GONICK, H.C.; GOLDBERG, G.; RUBINI, M.E.; GUZE, L.B. Functional abnormalities in experimental pyelonephritis. I. Studies of concentrating ability. *Nephron*, 2(4):193-206, 1965.
- 127 - GORDILLO-PANIAGUA, G. Diagnostic criteria of urinary tract infection and localization. In: STRAUSS, J., ed. *Pediatric nephrology*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1974. v.1:Current concepts in diagnosis and management. pt.4, p.335-42.
- 128 - GORDILLO-PANIAGUA, G. Discussion. In: STRAUSS, J., ed. *Pediatric nephrology*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1974. v.1:Current concepts in diagnosis and management. pt.4, p.354.
- 129 - GOVAN, D.E.; FAIR, W.R.; FRIEDLAND, G.W.; FILLY, R.A. Urinary

tract infections in children. Part III. Treatment of ureterovesical reflux. *The Western Journal of Medicine*, 121 (5):382-9, Nov. 1974.

- 130 - GOWER, P.E. A prospective study of patients with radiological pyelonephritis, papillary necrosis and obstructive atrophy. *Quarterly Journal of Medicine*, 45(178):315-49, Apr. 1976.
- 131 - GRAVES, R.C. IV. Studies on the ureter and bladder with especial reference to regurgitation of the vesical contents. *The Journal of Urology*, 18(4):321-30, Oct. 1927.
- 132 - GRAVES, R.C. & DAVIDOFF, L.M. Studies on the ureter and bladder with especial reference to regurgitation of the vesical contents. *The Journal of Urology*, 10(3):185-231, Sept. 1923.
- 133 - GRAVES, R.C. & DAVIDOFF, L.M. II. Studies on the ureter and bladder with especial reference to regurgitation of the vesical contents. *The Journal of Urology*, 12(2):93-104, Aug. 1924.
- 134 - GRAVES, R.C. & DAVIDOFF, L.M. III. Studies on the bladder and ureters with especial reference to regurgitation of the vesical contents. *The Journal of Urology*, 14(1):1-18, July 1925.
- 135 - GREENWOOD, R.D.; ROSENTHAL, A.; NADAS, A.S. Cardiovascular malformations associated with congenital anomalies of the urinary system; observations in a series of 453 infants and children with urinary system malformations. *Clinical Pediatrics*, 15(12):1101-4, Dec. 1976.
- 136 - GREIFER, I. Chronic hemodialysis and transplantation in children. In: STRAUSS, J., ed. *Pediatric nephrology*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1974. v.1:Current concepts in diagnosis and management. pt.5, p.427-31.
- 137 - GROSS, K.E. & SANDERSON, S.S. Cineurethrography and voiding

cinecystography with special attention to vesico-ureteral reflux. *Radiology*, 77(4):573-85, Oct. 1961.

- 138 - GROWTH after renal transplantation. *British Medical Journal*, 4(5891):505-6, Dec. 1973.
- 139 - GRUBER, C.M. The uretero-vesical valve. II. *The Journal of Urology*, 22(2):275-92, Feb. 1929.
- 140 - GRÜNEBERG, R.N.; LEAKEY, A.; BENDALL, M.J.; SMELLIE, J.M. Bowel flora in urinary tract infection: effect of chemotherapy with special reference to cotrimoxazole. *Kidney International*, 8(suppl.4):S-122-9, Aug. 1975.
- 141 - GRÜNEBERG, R.N.; LEIGH, D.A.; BRUMFITT, W. Relationship of bacteriuria in pregnancy to acute pyelonephritis, prematurity and fetal mortality. *The Lancet*, 2(7610):1-3, July 1969.
- 142 - GRÜNEBERG, R.N.; SMELLIE, J.M.; LEAKEY, A. Changes in the antibiotic sensitivities of faecal organisms in response to treatment in children with urinary tract infection. In.: BRUMFITT, W. & ASSCHER, A.W., eds. *Urinary tract infection*; Proceedings of the Second National Symposium held in London, March, 1972. London, Oxford University Press, 1973. sess.2, cap.15, p.131-6.
- 143 - GRÜNEBERG, R.N.; SMELLIE, J.M.; LEAKEY, A.; ATKIN, W.S. Long term low-dose co-trimoxazole in prophylaxis of childhood urinary tract infection: bacteriologic aspects. *British Medical Journal*, 2(6029):206-8, July 1976.
- 144 - GUZE, L.B. & BEESON, P.B. Observations on the reliability and safety of bladder catheterization for bacteriologic study of the urine. *The New England Journal of Medicine*, 255(10):474-5, Sept. 1956.
- 145 - HABIB, R. Discussion. In: STRAUSS, J., ed. *Pediatric nephrology*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1974. v.1:Current concepts in diagnosis and management. pt.

3, p.277-8.

- 146 - HABIB, R. Discussion. In: STRAUSS, F., ed. *Pediatric nephrology*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1974. v.1:Current concepts in diagnosis and management. pt. 4, p.352-4.
- 147 - HABIB, R. Renal dysplasia, hypoplasia and cysts. In: STRAUSS, J., ed. *Pediatric nephrology*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1974. v.1:Current concepts in diagnosis and management. pt.3, p.209-30.
- 148 - HABIB, R.; BROYER, M.; BENMAIZ, H. Chronic renal failure in children; causes rate of deterioration and survival data. *Nephron*, 11(2/4):209-20, 1973.
- 149 - HAGER, B.H. & BRAASCH, W.F. Cystography. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 45(4):502-11, Oct. 1927.
- 150 - HAMPEL, N.; LEVIN, D.R.; GERSH, I. Bilateral vesico-ureteral reflux with pyelonephritis in identical twins. *British Journal of Urology*, 47(5):535-7, Oct. 1975.
- 151 - HANLEY, H.G. Transient stasis and reflux in the lower ureter. *British Journal of Urology*, 34(3):283-5, Sept. 1962.
- 152 - HARAN Jr., P.J.; DARLING, D.B.; FISCHER, J.H. The excretory urogram in children with ureterorenal reflux. *American Journal of Roentgenology*, 99(3):585-92, Mar. 1967.
- 153 - HARDING, G.K.M. & RONALD, A.R. A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary infection in women. *The New England Journal of Medicine*, 291(12):597-601, Sept. 1974.
- 154 - HARDY, J.D.; FURNELL, P.M.; BRUMFITT, W. Comparison of sterile bag, clean catch and suprapubic aspiration in the diagnosis of urinary infection in early childhood. *British Journal of Urology*, 48(4):279-83, Aug. 1976.

- 155 - HARKNESS, J.L.; ANDERSON, F.M.; DATTA, N. R-factors in urinary tract infection. *Kidney International*, 8(suppl.4):S-130-3, Aug. 1975.
- 156 - HARTMAN, G.W. & HODSON, C.J. The duplex kidney and related abnormalities. *Clinical Radiology*, 20(4):387-400, Oct. 1969.
- 157 - HEALE, W.F. The radiographic and cystoscopic classification and natural history of vesico-ureteral reflux. In: UROLOGICAL SOCIETY of AUSTRALASIA, 27<sup>th</sup> Annual General Meeting, Melbourne, 1974. *Proceedings. British Journal of Urology*, 47(2):228-9, Apr. 1975. |Abstracts|.
- 158 - HEALE, W.F.; ROLLESTON, G.L.; SHANNON, F.T.; UTLEY, W.L.F.; VERMILLION, C.D. Chronic pyelonephritis in infants, children and adults. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 5<sup>th</sup>, Mexico City, 1972. *Abstracts*. n<sup>o</sup> 576.
- 159 - HEALE, W.F.; VERMILLION, C.D.; ROLLESTON, G.L. The aetiology of chronic pyelonephritis. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 2(1):101, Feb. 1972. |Abstract|.
- 160 - HENRY, R.J.; CANNON, D.C.; WINKELMAN, J.W. Nonprotein nitrogenous constituents. In: ————. *Clinical chemistry principles and technics*. 2.ed. Hagerstown, Harper & Row, 1974. cap.17. p.543-52.
- 161 - HEPTINSTALL, R.H. The enigma of chronic pyelonephritis. *The Journal of Infectious Diseases*, 120(1):104-7, July 1969.
- 162 - HEPTINSTALL, R.H. Interstitial nephritis. In: ————. *Pathology of the kidney*. 2.ed. Boston, Little, Brown, 1974. v.2, cap.22, p.821-36.
- 163 - HEPTINSTALL, R.H. The limitations of the pathological diagnosis of chronic pyelonephritis. In: BLACK, D.A.K., ed. *Renal disease*. 2.ed. Oxford, Blackwell, 1967. pt.2, chap.14, p.350-81.

- 164 - HEPTINSTALL, R.H. Pyelonephritis: pathologic features. In: ———. *Pathology of the kidney*. 2.ed. Boston, Little, Brown, 1974. v.2, cap.24, p.877-927.
- 165 - HEPTINSTALL, R.H. Urinary tract infection and pyelonephritis. In: ———. *Pathology of the kidney*. 2.ed. Boston, Little, Brown, 1974. v.2, cap.23, p.837-75.
- 166 - HEYDEN, S.; BARTEL, A.G.; HAMES, C.G.; McDONOUGH, J.R. Elevated blood pressure levels in adolescents, Evans County, Georgia; seven-year follow-up of 30 patients and 30 controls. *The Journal of the American Medical Association*, 209 (11):1683-9, Sept. 1969.
- 167 - HINMAN Jr, F. & HUTCH, J.A. Atrophic pyelonephritis from ureteral reflux without obstructive signs ("reflux pyelonephritis"). *The Journal of Urology*, 87(3):230-42, Mar. 1962.
- 168 - HODSON, C.J. Chronic pyelonephritis. In: KAUFMANN, H.J., ed. *Progress in pediatric radiology*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1970. v.3:Genito-urinary tract. p.231-51.
- 169 - HODSON, C.J. The kidneys in urinary infection. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 59(5):6-7, May 1966.
- 170 - HODSON, C.J. Pyelonephritis in children. *Annales de Radiologie*, 7(5/6):355-9, mai 1964.
- 171 - HODSON, C.J. The radiological contribution toward the diagnosis of chronic pyelonephritis. *Radiology*, 88(5):857-71, May 1967.
- 172 - HODSON, C.J. The radiological diagnosis of pyelonephritis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 52(8):669-72, Aug. 1959. |Discussion on pyelonephritis|.
- 173 - HODSON, C.J. Radiological diagnosis of renal involvement. In: O'GRADY, F. & BRUMFITT, W., eds. *Urinary tract infection; Proceedings of the First National Symposium held in London*,

April, 1968. London, Oxford University Press, 1968. sess. 3, cap.13, p.108-12.

- 174 - HODSON, C.J. Radiology of the kidney. In: BLACK, D., ed. *Renal disease*. 3.ed. Oxford, Blackwell, 1972. pt.1, chap.8, p.213-49.
- 175 - HODSON, C.J. Reflux nephropathy; its three main features. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6<sup>o</sup>, Firenze, 1975. *Abstracts of free communications*. n<sup>o</sup> 747.
- 176 - HODSON, C.J. Vesico-ureteric reflux. In: SHANKS, S.C. & KERLEY, P. *A text-book of X-Ray diagnosis*. 4.ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1970. v.5, chap.25, p.484-9.
- 177 - HODSON, C.J.; AVIS, P.J.G.; BRADSHAW, J.R. Tamm Horsfall anti bodies in plasma as an indicator of renal damage. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 6<sup>o</sup>, Firenze, 1975. *Abstracts of free communications*. n<sup>o</sup>.413.
- 178 - HODSON, C.J. & CRAVEN, J.D. The radiology of obstructive atrophy of the kidney. *Clinical Radiology*, 17(4):305-20, Oct. 1966.
- 179 - HODSON, C.J.; DREWE, J.A.; KARN M.N.; KING, A. Renal size in normal children; a radiographic study during life. *Archives of Disease in Childhood*, 37(194):616-22, Feb. 1962.
- 180 - HODSON, C.J. & EDWARDS, D. Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflux. *Clinical Radiology*, 2(4):219-31, Oct. 1960.
- 181 - HODSON, C.J.; McMANAMON, P.J.; LEWIS, M. A new concept of the pathogenesis of atrophic pyelonephritis. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NEPHROLOGY, 5<sup>o</sup>, Mexico City, 1972. *Abstracts*. n<sup>o</sup> 598.
- 182 - HODSON, C.J.; MALING, T.M.J; McMANAMON, P.J.; LEWIS, M.G. Reflux nephropathy. *Kidney International*, 8(suppl.4):S-50-8, Aug. 1975.

- 183 - HODSON, C.J. & WILSON, S. Natural history of chronic pyelonephritic scarring. *British Medical Journal*, 2(5455):191-4, July 1965.
- 184 - HOLLAND, N.H.; KOTCHEN, T.; BHATHENA, D. Hypertension in children with chronic pyelonephritis. *Kidney International*, 8 (suppl.5):S-243-51, Sept. 1975.
- 185 - HOLLIDAY, M.A. Management of the child with renal insufficiency. In: LIEBERMAN, E., ed. *Clinical pediatric nephrology*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1976. pt.2, cap.20, p.395 - 423.
- 186 - HUGOSSON, C.O.; CHRISPIN, A.R.; WOLVERSON, M.K. The advent of the pyelonephritic scar. *Annales de Radiologie*, 19(1):1-6, Jan. 1976.
- 187 - HUTCH, J.A. The etiology and treatment of vesicoureteral reflux. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 42(3):209-20, Mar. 1966.
- 188 - HUTCH, J.A. The role of the ureterovesical junction in the natural history of pyelonephritis. *The Journal of Urology*, 88(3):354-62, Sept. 1962.
- 189 - HUTCH, J.A. Theory of maturation of the intravesical ureter. *The Journal of Urology*, 86(5):534-8, Nov. 1961.
- 190 - HUTCH, J.A. & BUNTS, R.C. The present urologic status of the war-time paraplegic. *The Journal of Urology*, 66(2):218-28. Aug. 1951.
- 191 - HUTCH, J.A.; HINMAN Jr., F.; MILLER, E.R. Reflux as a cause of hydronephrosis and chronic pyelonephritis. *The Journal of Urology*, 88(2):169-75, Aug. 1962.
- 192 - HUTCH, J.A.; MILLER, E.R.; HINMAN Jr., F. Vesicoureteral reflux; role in pyelonephritis. *American Journal of Medicine*, 34(3):338-49, Mar. 1963.

- 193 - IRELAND, G.W. & CASS, A.S. The clinical measurement of the ureteral submucosal tunnel. *The Journal of Urology*, 107(4):564-6, Apr. 1972.
- 194 - JEFFS, R.D.; JONAS, P.; SCHILLINGER, J.F. Surgical correction of vesicoureteral reflux in children with neurogenic bladder. *The Journal of Urology*, 115(4):449-51, Apr. 1976.
- 195 - JOHNSON, W. Urinary tract infection and ureteric reflux in patients with renal transplants. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 2(1):101, Feb. 1972. |Abstract|.
- 196 - JOHNSTON, J.H. & HEAL, M.R. Reflux in complete duplicated ureters in children: management and techniques. *The Journal of Urology*, 105(6):881-7, June 1971.
- 197 - JONES, B.W. & HEADSTREAM, J.W. Vesicoureteral reflux in children. *The Journal of Urology*, 80(2):114-5, Aug. 1968.
- 198 - JOUVE, P.; MONFORT, G.; MORISSON-LACOMBE, G.; DALMAS, J.; LECAQUE, G. A propos de 45 observations de valves uréthrales de l'enfant. *Journal de Radiologie d'Électrologie et de Médecine Nucléaire*, 55(8/9):549-53, août 1974.
- 199 - KASS, E.H.; SAVAGE, W.; SANTAMARINA, B.A.G. The significance of bacteriuria in preventive medicine. In: KASS, E.H., ed. *Progress in pyelonephritis*. Philadelphia, F.A. Davis, 1965. pt.1, p.3-10.
- 200 - KAYE, D. & ROCHA, H. Urinary concentrating ability in early experimental pyelonephritis. *The Journal of Clinical Investigation*, 49(7):1427-37, July 1970.
- 201 - KELALIS, P.P. Proper perspective on vesicoureteral reflux. *Mayo Clinic Proceedings*, 46(12):807-18, Dec. 1971.
- 202 - KERN, H.B. & MALAMENT, M. Vesico-ureteral reflux and the adult male. *British Journal of Urology*, 41(3):295-306, June 1969.

- 203 - KIMMELSTIEL, P.; KIM, O.J.; BERES, J.A.; WELLMANN, K. Chronic pyelonephritis. *American Journal of Medicine*, 30(4):589-607, Apr. 1961.
- 204 - KINCAID-SMITH, P. Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. *Kidney International*, 8(suppl. 4):S-81-3, Aug. 1975.
- 205 - KINCAID-SMITH, P. Bacteriuria in pregnancy. In: KASS, E.H., ed. *Progress in pyelonephritis*. Philadelphia, F.A. Davis, 1965. pt.1, p.11-26.
- 206 - KING, L.R.; SURIAN, M.A.; WENDEL, R.M.; BURDEN, J.J. Vesico-ureteral reflux; a classification based on cause and the results of treatment. *The Journal of the American Medical Association*, 203(3):169-74, Jan. 1968.
- 207 - KISSANE, J.M. Congenital malformations. In: HEPTINSTALL, R.H., ed. *Pathology of the kidney*. 2.ed. Boston, Little, Brown, 1974. v.2, cap.3, p.69-119.
- 208 - KJELLBERG, S.R.; ERICSSON, N.O.; RUDHE, U. Selected aspects of urinary tract infection. In: ————. *The lower urinary tract in childhood; some correlated clinical and roentgenologic observations*. Stockholm, Almqvist & Wiksell, 1957. chap.9, p.182-202.
- 209 - KLEEMAN, C.R.; HEWITT, W.L.; GUZE, L.B. Pyelonephritis. *Medicine*, 39(1):3-116, Feb. 1960.
- 210 - KOFF, W.J.; GOLDRAICH, N.P.; CUNHA, L.; PRANKE, M.L. Investigação radiológica sistemática em crianças com infecção urinária. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE NEFROLOGIA, 8º, Curitiba, 1976. Resumos. p.41.
- 211 - KOFF, W.J.; GOLDRAICH, N.P.; PRANKE, M.L. Resultados do tratamento do refluxo vesicoureteral. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA PEDIÁTRICA, 6º, Porto Alegre, 1976. Resumos.



nº 81, p.85.

- 212 - KOFF, W.J.; GOLDRAICH, N.P.; PRANKE, M.L.; CUNHA, L. Valor da investigação radiológica na infecção urinária na infância. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA PEDIÁTRICA, 6º, Porto Alegre, 1976. Resumos. nº 76, p.84.
- 213 - KORSCH, B.M. & FINE, R.N. Additional comment. In: REINHART, J.B. *The doctor's dilemma: whether or not to recommend continuous renal dialysis or renal homotransplantation for the child with end-stage renal disease. The Journal of Pediatrics*, 77(3):506-7, Sept. 1970.
- 214 - KORSCH, B.M.; FINE, R.N.; GRUSHKIN, C.M.; NEGRETE, V.F. Experiences with children and their families during extended hemodialysis and kidney transplantation. *The Pediatric Clinics of North America*, 18(2):625-37, May 1971. |Symposium on Pediatric Nephrology|.
- 215 - KRETSCHMER, H.L. Cystography; its value and limitations in surgery of the bladder. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 23(6):709-17, Dec. 1916.
- 216 - KROWETZ, L.J. Blood pressure. *The Journal of Pediatrics*, 87 (6, pt.1):1013-4, Dec. 1975. |Editor's column|.
- 217 - KUHN, J.P. & AFSHANI, E. Radiology of the kidney and urinary tract. In: RUBIN, M.I. & BARRATT, T.M., eds. *Pediatric nephrology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975. chap.6, p. 105-42.
- 218 - KUNIN, C.M. A ten-year study of bacteriuria in schoolgirls : final report of bacteriologic, urologic, and epidemiologic findings. *The Journal of Infectious Diseases*, 122(5):382 - 93, Nov. 1970.
- 219 - KUNIN, C.M. Tratamiento de las infecciones urinarias. In:———. *Infecciones urinarias; diagnóstico, profilaxis y tratamiento*. Barcelona, Toray, 1973. pt.5, p.155-211.

- 220 - KUNIN, C.M.; ZACHA, E.; PAQUIN Jr., A.J. Urinary-tract infections in schoolchildren. I. Prevalence of bacteriuria and associated urologic findings. *The New England Journal of Medicine*, 266(25):1287-96, June 1962.
- 221 - LATTIMER, J.K.; LEUZINGER, D.; JUSTICE, M.; KNAPPENBERGER, S. When should the child with reflux be operated upon? *The Journal of Urology*, 85(3):275-9, Mar. 1961.
- 222 - LEADBETTER, W.F. Surgical management of simple reflux: indications, objectives, technique, follow-up, and results. In: WORKSHOP ON URETERAL REFLUX IN CHILDREN, Washington, Nov. 1966. *Proceedings*. Washington, National Academy of Sciences, National Research Council, 1967. p.159-63.
- 223 - LEITER, E. The role of scheduled voiding in the management of primary vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*, 113(5):686-8, May 1975.
- 224 - LENAGHAN, D. Aetiology of vesico-ureteric reflux. *Journal of the College of Radiologists of Australasia*, 7(1):23-7, Feb. 1963. [The Nisbet Symposium].
- 225 - LENAGHAN, D.; CASS, A.S.; CUSSEN, L.J.; STEPHENS, F.D. Long-term effect of vesicoureteral reflux on the upper urinary tract of dogs: I. without urinary infection. *The Journal of Urology*, 107(5):755-7, May 1972.
- 226 - LENAGHAN, D.; CASS, A.S.; CUSSEN, L.J.; STEPHENS, F.D. Long-term effect of vesicoureteral reflux on the upper urinary tract of dogs: II. with urethral obstruction. *The Journal of Urology*, 107(5):758-61, May 1972.
- 227 - LENAGHAN, D.; WHITAKER, J.G.; JENSEN, F.; STEPHENS, F.D. The natural history of reflux and long-term effects of reflux on the kidney. *The Journal of Urology*, 115(6):728-30, June 1976.

- 228 - LEWY, P.R. & BELMAN, A.B. Familial occurrence of nonobstruc -  
tive, noninfectious vesicoureteral reflux with renal  
scarring. *The Journal of Pediatrics*, 86(6):851-6, June  
1975.
- 229 - LEWY, P.R. & SORRENTI, R. Severe hypertension (HT) in child -  
dren with renal scarring and/or atrophy (RSA). In: AMERI -  
CAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, Washington, D.C., Nov.21-23,1976.  
*Abstracts. Kidney International*, 10(6):502, Dec. 1976.
- 230 - LICH Jr., R.; HOWERTON Jr., L.W.; DAVIS, L.A. Ureteral reflux  
and the vesical neck of the normal newborn. In: KASS, E.H.,  
ed. *Progress in pyelonephritis*. Philadelphia, F.A. Davis,  
1965. pt.8, p.645-52.
- 231 - LIEBERMAN, E. Essential hypertension in children and youth :  
a pediatric perspective. *The Journal of Pediatrics*, 85(1):  
1-11, July 1974.
- 232 - LIEBERMAN, E. Workup of hypertension in a child or adolescent.  
In: ——— ed. *Clinical pediatric nephrology*. Philadel-  
phia, J.B. Lippincott, 1976. pt.1, cap.1, p.1-11.
- 233 - LIEBERMAN, E. Workup of the child with azotemia. In: ——— ,  
ed. *Clinical pediatric nephrology*. Philadelphia, J.B. Lip  
pincott, 1976. pt.1, cap.4, p.45-64.
- 234 - LINDBERG, U.; BJURE, J.; HAUGSTVEDT, S.; JODAL, U. Asymptom<sup>a</sup>t  
ic bacteriuria in schoolgirls. III. Relation between re-  
sidual urine volume and recurrence. *Acta Paediatrica Scan-  
dinavica*, 64(3):437-40, May 1975.
- 235 - LINDBERG, U.; CLAE<sup>o</sup>SSON, I.; HANSON, L.Å.; JODAL, U. Asymptom-  
atic bacteriuria in schoolgirls. 1. Clinical and laborato  
ry findings. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 64(3):425-31 ,  
May 1975.
- 236 - LITTLE, P.J. Gross vesico-ureteric reflux - a preventable  
cause of renal failure. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF NE-

PHROLOGY, 59, Mexico City, 1972. *Abstracts*. nº 577.

- 237 - LOBATO, O. Diagnóstico das bacteriúrias. In: LOBATO, O. & BRAGA, B.F., eds. *Orientação diagnóstica em nefrologia*. Porto Alegre, FALMED, 1975. cap.7, p.83-9.
- 238 - LOBATO, O. Infecção urinária - uma atualização. *Revista de Medicina ATM*, 7(1):127-58, 1972.
- 239 - LÖHLEIN, M. Über Schrumpfnieren. *Beitr. Pathol. Anat.* 63:570, 1917. apud HEPTINSTALL, R.H. Pyelonephritis: pathologic features. In:———. *Pathology of the kidney*. 2.ed. Boston, Little, Brown, 1974. v.2, cap.24, p.877-927.
- 240 - LOGGIE, J.M.H. Hypertension in children and adolescents. I. Causes and diagnostic studies. *The Journal of Pediatrics*, 74(3):331-55, Mar. 1969.
- 241 - LONDE, S. Blood pressure standards for normal children as determined under office conditions. *Clinical Pediatrics*, 7(7):400-3, July 1968.
- 242 - LONDE, S.; BOURGOIGNIE, J.J.; ROBSON, A.M.; GOLDRING, D. Hypertension in apparently normal children. *The Journal of Pediatrics*, 78(4):569-77, Apr. 1971.
- 243 - LONDE, S.; GOLLUB, S.W.; GOLDRING, D. Blood pressure in black and in white children. *The Journal of Pediatrics*, 90(1):93-5, Jan. 1977.
- 244 - LONG, M.; DUNLOP, J.R.; HOLLAND, W.W. Blood pressure recording in children. *Archives of Disease in Childhood*, 46(249):636-40, Oct. 1971.
- 245 - LONGCOPE, W.T. & WINKENWERDER, W.L. Clinical features of the contracted kidney due to pyelonephritis. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 53(5):255-87, Nov. 1933.
- 246 - LYNNE, C.M. Vesicoureteral reflux. In: STRAUSS, J., ed. *Pe-*

- diatric nephrology*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1974. v.1:Current concepts in diagnosis and management. pt.3, p.255-60.
- 247 - LYON, R.P. Renal arrest. *The Journal of Urology*, 109(4):707-10, Apr. 1973.
- 248 - LYON, R.P.; MARSHALL, S.; TANAGHO, E.A. Theory of maturation; a critique. *The Journal of Urology*, 103(5):795-800, June 1970.
- 249 - LYON, R.P.; MARSHALL, S.; TANAGHO, E.A. The ureteral orifice: its configuration and competency. *The Journal of Urology*, 102(4):504-9, Oct. 1969.
- 250 - McALISTER, W.H.; CACCIARELLI, A.; SHACKELFORD, G.D. Complications associated with cystography in children. *Radiology*, 111(1):167-72, Apr. 1974.
- 251 - McCARTHY, J.M. & PRYLES, C.V. Clean voided and catheter neonatal urine specimens; bacteriology in the male and female neonate. *American Journal of Diseases of Children*, 106(5):473-8, Nov. 1963.
- 252 - McCRORY, W.W. The pediatrician's responsibility in the management of urinary tract infection in childhood. In: STRAUSS, J., ed. *Pediatric nephrology*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1976. v.2:Epidemiology evaluation and therapy. pt.6, p.421-9.
- 253 - McCRORY, W.W. & NASH, F.W. Hypertension in children: a review. *Pediatrics*, 9(6):671-80, June 1952.
- 254 - McGOVERN, J.H. & MARSHALL, V.F. Reflux and pyelonephritis in 35 adults. *The Journal of Urology*, 101(5):668-72, May 1969.
- 255 - McGOVERN, J.H.; MARSHALL, V.F.; PAQUIN Jr., A.J. Vesicoureteral regurgitation in children. *The Journal of Urology*, 83(2):122-49, Feb. 1960.

- 256 - MacGREGOR, M.E. Pyelonephritis lenta; consideration of childhood urinary infection as the forerunner of renal insufficiency in later life. *Archives of Disease in Childhood*, 45 (239)159-72, Feb. 1970.
- 257 - MacGREGOR, M.E. & FREEMAN, P. Childhood urinary infection associated with vesico-ureteric reflux. *Quarterly Journal of Medicine*, 44(175):481-9, July 1975.
- 258 - MacGREGOR, M.E. & FREEMAN, P. Subclassification of childhood urinary tract infections as an aid to prognosis. In: O'GRADY, F. & BRUMFITT, W., eds. *Urinary tract infection; Proceedings of the First National Symposium held in London, April, 1968*. London, Oxford University Press, 1968. sess.3, cap.11. p.95-103.
- 259 - MACKIE, G.G.; AWANG, H.; STEPHENS, F.D. The ureteric orifice: the embryologic key to radiologic status of duplex kidneys. *Journal of Pediatric Surgery*, 10(4):473-81, Aug. 1975.
- 260 - MACKIE, G.G. & STEPHENS, F.D. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *The Journal of Urology*, 114(2):274-80, Aug. 1975.
- 261 - McLACHLAN, M.S.F.; MELLER, S.T.; VERRIER JONES, E.R.; ASSCHER, A.W.; FLETCHER, E.W.L.; MAYON-WHITE, R.T.; LEDINGHAM, J.G.G., SMITH, J.C., JOHNSTON, H.H. Urinary tract in schoolgirls with covert bacteriuria. *Archives of Disease in Childhood*, 50(4):253-8, Apr. 1975.
- 262 - McRAE, C.U.; SHANNON, F.T.; UTLEY, W.L.F. Effect on renal growth of reimplantation of refluxing ureters. *The Lancet*, 1(7870):1310-2, June 1974.
- 263 - MAGNUS, R.V. Vesicoureteral reflux in babies with myelomeningocele. *The Journal of Urology*, 114(1):122-5, July 1975.
- 264 - MALING, T.M.J. & ROLLESTON, G.L. Intra-renal reflux in children demonstrated by micturating cystography. *Clinical Radiology*, 25(1):81-5, Jan. 1974.

- 265 - MANLEY, C.B.; NEUMAN, N.; MCALISTER, W.H. Prognosis for resolution of moderate, primary reflux in girls. *The Journal of Urology*, 115(3):307-9, Mar. 1976.
- 266 - MARCHETTI, L.J. & GONICK, P. A comparison of renal function in spinal cord injury patients with and without reflux. *The Journal of Urology*, 104(3):365-7, Sept. 1970.
- 267 - MARKS, L.S. Vesicoureteral reflux from foreign body calculus in the bladder. *The Journal of Urology*, 112(4):516-8, Oct. 1974.
- 268 - MARSHALL, A.G. The persistence of foetal structures in pyelonephritic kidneys. *The British Journal of Surgery*, 41(165):38-50, July 1953.
- 269 - MARSHALL Jr., M. & JOHNSON III, S.H. Use of nitrofurantoin in chronic and recurrent urinary tract infection in children. *The Journal of the American Medical Association*, 169(9):919-22, Feb. 1959.
- 270 - MARTIN, M.A.; DAVIES, P.; KNAPP, M.S. Development of renal scarring in the adult with recurrent urinary tract infection. *Clinical Nephrology*, 5(6):269-74, June 1976.
- 271 - MATHIEU, H. Nefritis intersticiales no microbianas. In: ROYER, P.; HABIB, R.; MATHIEU, H.; BROYER, M. *Nefrologia pediátrica*. Barcelona, Toray, 1975. pt.2. cap.4, p.120-5.
- 272 - MATHIEU, H. Pielonefritis microbianas. In: ROYER, P.; HABIB, R.; MATHIEU, H.; BROYER, M. *Nefrologia pediátrica*. Barcelona, Toray, 1975. pt.2, cap.2, p.101-9.
- 273 - MAUER, S.M. & NOGRADY, M.B. Renal papillary and cortical necrosis in a newborn infant; report of a survivor with roentgenologic documentation. *The Journal of Pediatrics*, 74(5):750-4, May 1969.
- 274 - MELICK, W.F.; BRODEUR, A.E.; KARELLOS, D.N. A suggested clas-

sification of ureteral reflux and suggested treatment based on cineradiographic findings and simultaneous pressure recordings by means of the strain gauge. *The Journal of Urology*, 88(1):35-7, July 1962.

- 275 - MELLINS, H.Z. Chronic pyelonephritis and renal medullary necrosis. *Seminars in Roentgenology*, 6(3):292-309, July 1971.
- 276 - MENZ, F.C. The costs of detection and treatment programs for infectious kidney disease. *American Journal of Public Health*, 65(4):401-7, Apr. 1975.
- 277 - MIALL, W.E.; KASS, E.H.; LING, J.; STUART, K.L. Factors influencing arterial pressure in the general population in Jamaica. *British Medical Journal*, 3(5303):497-506, Aug. 1962.
- 278 - MIDDLETON, G.W.; HOWARDS, S.S.; GILLENWATER, J.Y. Sex-linked familial reflux. *The Journal of Urology*, 114(1):36-9, July, 1975.
- 279 - MILLER, H.C. & CASPARI, E.W. Ureteral reflux as a genetic trait. *The Journal of the American Medical Association*, 220(6):842-3, May 1972.
- 280 - MILLER, T.E.; LAYZELL, D.; STEWART, E. Experimental pyelonephritis: the effect of chronic active pyelonephritis on renal function. *Kidney International*, 9(1):23-9, Jan. 1976.
- 281 - MOFFAT, D.B. Urinary reflux and chronic pyelonephritis. *The Lancet*, 1(7899):163-4, Jan. 1975. |Letters to the editor|
- 282 - MOGG, R.A. The single ectopic ureter. *British Journal of Urology*, 46(1):3-10, Feb. 1974.
- 283 - MONZON, O.T.; ORY, E.M.; DOBSON, H.L.; CARTER, E.; YOW, E.M. A comparison of bacterial counts of the urine obtained by needle aspiration of the bladder, catheterization and mid-stream-voided methods. *The New England Journal of Medicine*, 259(16):764-7, Oct. 1958.

- 284 - MORAG, B. & HERTZ, M. Congenital valves of the posterior urethra: radiological aspects. *Clinical Radiology*, 25(4):445-54, Oct. 1974.
- 285 - MORGAN, M.; ASSCHER, A.W.; MOFFAT, D.B. The role of vesico-ureteric (V-U) reflux in the pathogenesis of kidney scars in the rat. *Nephron*, 17(1):8-19, 1976.
- 286 - MORRISON, R.B.I. Urinalysis and assessment of renal function. In: BLACK, D., ed. *Renal disease*. 3.ed. Oxford, Blackwell, 1972. pt.1, chap.9, p.251-73.
- 287 - MULCAHY, J.J.; KELALIS, P.P.; STICKLER, G.B.; BURKE, E.C. Familial vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*, 104(5):762-4, Nov. 1970.
- 288 - MUNOZ, A.I.; PASCUAL y BARALT, J.F.; MELENDEZ, M.T. Arterial hypertension in infants with hydronephrosis; report of six cases. *American Journal of Diseases of Children*, 131(1):38-40, Jan. 1977.
- 289 - MURNAGHAN, G.F.; WILLIAMS, H.B.L.; JEREMY, D. Urological survey of chronic pyelonephritis and recurrent urinary infection without obstruction. *British Journal of Urology*, 37(1):79-87, Feb. 1965.
- 290 - MURRAY, T. & Goldberg, M. Chronic interstitial nephritis: etiologic factors. *Annals of Internal Medicine*, 82(4):453-9, Apr. 1975.
- 291 - NELSON, J.D. & PETERS, P.C. Suprapubic aspiration of urine in premature and term infants. *Pediatrics*, 36(1):132-4, July 1965.
- 292 - NEUMANN, C.G. & PRYLES, C.V. Pyelonephritis in infants and children; autopsy experience at the Boston City Hospital, 1933-1960. *American Journal of Diseases of Children*, 104(3):215-29, Sept. 1962.

- 293 - NEUMANN, P.Z.; deDOMENICO, I.J.; NOGRADY, M.B. Constipation and urinary tract infection. *Pediatrics*, 52(2):241-5, Aug. 1973.
- 294 - NEWCASTLE ASYMPTOMATIC BACTERIURIA RESEARCH GROUP. Asymptomatic bacteriuria in schoolchildren in Newcastle upon Tyne. *Archives of Disease in Childhood*, 50(2):90-102, Feb. 1975.
- 295 - NEWMAN, C.G.H.; O'NEILL, P.; PARKER, A. Pyuria in infancy, and the role of suprapubic aspiration of urine in diagnosis of infection of urinary tract. *British Medical Journal*, 2(5547):277-9, Apr. 1967.
- 296 - NITROFURANTOIN. *The Lancet*, 2(7734):1129, Nov. 1971.
- 297 - NOGRADY, M.B.; DUNBAR, J.S.; ROUSSEAU, O. The technique of roentgen investigation of the urinary tract in infants and children. In: KAUFMANN, H.J., ed. *Progress in pediatric radiology*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1970. v. 3:Genito-urinary tract. p.3-50.
- 298 - NORMAND, I.C.S. & SMELLIE, J.M. Prolonged maintenance chemotherapy in the management of urinary infection in childhood. *British Medical Journal*, 1(5441):1023-6, Apr. 1965.
- 299 - NORTH Jr., A.F. Pyelonephritis in children: an autopsy study. *The Journal of Urology*, 95(5):622-4, May 1966.
- 300 - O'BRIEN, N.G.; CARROLL, R.; DONOVAN, D.E.; DUNDON, S.P. Bacteriuria and leucocyte excretion in the newborn. *Journal of the Irish Medical Association*, 61(374):267-8, Aug. 1968.
- 301 - O'DONNELL, B.; MOLONEY, M.A.; LYNCH, V. Vesico-ureteric reflux in infants and children; results of "supervision", chemotherapy and surgery. *British Journal of Urology*, 41(1):6-13, Feb. 1969.
- 302 - PASQUIER Jr., C.M.; MARTIN, E.C.St.; CAMPBELL, J.H. The problem of vesicoureteral reflux in children. *The Journal of*

*Urology*, 79(1):41-51, Jan 1958.

- 303 - PENN, I.A. & BREIDAHN, P.D. Ureteric reflux and renal damage. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 37(2): 163-8, Nov. 1967.
- 304 - PERSKY, L. Pyelonephritis in children. *The Journal of Urology*, 94(1):20-2, July 1965.
- 305 - PERSKY, L.; IZANT, R.; BOLANDE, R. Renal dysplasia. *The Journal of Urology*, 98(4):431-5, Oct. 1967.
- 306 - POLITANO, V.A. Management of reflux and obstructive diseases. In: STRAUSS, J., ed. *Pediatric nephrology*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1974. v.1:Current concepts in diagnosis and management. pt.4, p.369-73.
- 307 - POLITANO, V.A. One hundred reimplantation in five years. *The Journal of Urology*, 90(6):696-701, Dec. 1963.
- 308 - POLITANO, V.A. & LEADBETTER, W.F. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*, 79(6):932-41, June 1958.
- 309 - POSKITT, E.M.E. & PARKIN, J.M. Effect of trimethoprim-sulphamethoxazole combination on folate metabolism in malnourished children. *Archives of Disease in Childhood*, 47(254): 626-30, Aug. 1972.
- 310 - POTTER, D.; BELZER, F.O.; RAMES, L.; HOLLIDAY, M.A.; KOUNTZ, S. L.; NAJARIAN, J.S. The treatment of chronic uremia in childhood. I. Transplantation. *Pediatrics*, 45(3, pt.1):432-43, Mar. 1970.
- 311 - POTTER, D.; LARSEN, D.; LEUMANN, E.; PERIN, D.; SIMMONS, J.; PIEL, C.F.; HOLLIDAY, M.A. Treatment of chronic uremia in childhood. II. Hemodialysis. *Pediatrics*, 46(5):678-89, Nov. 1970.

- 312 - POTTER, E.L. Congenital noncystic renal disease. In:———. *Normal and abnormal development of the kidney*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1972. cap.11, p.250-8.
- 313 - POTTER, E.L. Extrinsic abnormalities of kidneys. In:———. *Normal and abnormal development of the kidney*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1972. cap.2, p.83-108.
- 314 - POTTER, E.L. Type IV cystic kidney: intrauterine urethral obstruction. In:———. *Normal and abnormal development of the kidney*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1972. cap.8, p.209-21.
- 315 - PRYLES, C.V. Percutaneous bladder aspiration and other methods of urine collection for bacteriologic study. *Pediatrics*, 36 (1):128-31, July 1965.
- 316 - PRYLES, C.V.; LÜDERS, D.; ALKAN, M.K. A comparative study of bacterial cultures and colony counts in paired specimens of urine obtained by catheter versus voiding from normal infants and infants with urinary tract infection. *Pediatrics*, 27(1):17-28, Jan. 1961.
- 317 - QUAN, L. & SMITH, D.W. The VATER association. *The Journal of Pediatrics*, 82(1):104-7, Jan. 1973.
- 318 - RANCE, C.P.; ARBUS, G.S.; BALFE, J.W.; KOOH, S.W. Persistent systemic hypertension in infants and children. *The Pediatrics Clinics of North America*, 21(4):801-24, Nov. 1974.
- 319 - RANDOLPH, M.F.; MORRIS, K.E.; GOULD, E.B. The first urinary tract infection in the female infant; prevalence, recurrence, and prognosis: a 10-year study in private practice. *The Journal of Pediatrics*, 86(3):342-8, Mar. 1975.
- 320 - RANSLEY, P.G. & RISDON, R.A. Renal papillae and intrarenal reflux in the pig. *The Lancet*, 2(7889):1114, Nov. 1974.
- 321 - RAVICH, L. Constipation: a cause of urinary tract obstruction

and infection. *Urology*, 7(2):236-7, Feb. 1976. |Letters to the editor|

- 322 - REDMAN, J.F. Vesicoureteral reflux in identical twins. *The Journal of Urology*, 116(6):792-3, Dec. 1976.
- 323 - REINHART, J.B. The doctor's dilemma: whether or not to recommend continous renal dialysis or renal homotransplantation for the child with end-stage renal disease. *The Journal of Pediatrics*, 77(3):505-6, Sept. 1970. |Current comment|
- 324 - RELMAN, A.S. Pyelonephritis. In: BLACK, D., ed. *Renal disease*. 3.ed. Oxford, Blackwell, 1972. pt.2, chap.14, p. 399-415.
- 325 - ROLLESTON, G.L.; MALING, T.M.J.; HODSON, C.J. Intrarenal reflux and the scarred kidney. *Archives of Disease in Childhood*, 49(7):531-9, July 1974.
- 326 - ROLLESTON, G.L.; SHANNON, F.T.; UTLEY, W.L.F. Follow-up of vesico-ureteric reflux in the newborn. *Kidney International*, 8(suppl.4):S-59-64, Aug. 1975.
- 327 - ROLLESTON, G.L.; SHANNON, F.T.; UTLEY, W.L.F. Relationship of infantile vesicoureteric reflux to renal damage. *British Medical Journal*, 1(5694):460-3, Feb. 1970.
- 328 - RONALD, A.R.; CUTLER, R.E.; TURCK, M. Effect of bacteriuria on renal concentrating mechanisms. *Annals of Internal Medicine*, 70(4):723-33, Apr. 1969.
- 329 - ROPER, B.A. & SMITH, J.C. Vesico-ureteric reflux following operations on the ureteric orifice. *British Journal of Urology*, 37(5):531-5, Oct. 1965.
- 330 - ROSE, J.S.; GLASSBERG, K.I., WATERHOUSE, K. Intrarenal reflux and its relationship to renal scarring. *The Journal of Urology*, 113(3):400-3; Mar. 1975.

- 331 - ROSENHEIM, M.L. Problems of chronic pyelonephritis. *British Medical Journal*, 2(5343):1433-40, June 1963.
- 332 - ROSENHEIM, M.L. Vesico-ureteric reflux. In: KASS, E.H., ed. *Progress in pyelonephritis*. Philadelphia, F.A. Davis, 1965. pt.8, p.599-603.
- 333 - ROSS Jr., G. & THOMPSON, I.M. The relationship of non-obstructive reflux and chronic pyelonephritis; an experimental study. *The Journal of Urology*, 90(4):391-4, Oct. 1963.
- 334 - ROYER, P. - Malformaciones del riñon. In: ROYER, P.; HABIB, R.; MATHIEU, H.; BROYER, M. *Nefrología pediátrica*. Barcelona, Toray, 1975. pt.1, cap.2, p.5-17.
- 335 - RUBIN, M.I. Infection of the urinary tract. In:———— & BARRATT, T.M., eds. *Pediatric nephrology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975. chap.27, p.607-45.
- 336 - SACCHAROW, L. & PRYLES, C.V. Further experience with the use of percutaneous suprapubic aspiration of the urinary bladder; bacteriologic studies in 654 infants and children. *Pediatrics*, 43(6):1018-24, June 1969.
- 337 - SALVATIERRA Jr., O.; KOUNTS, S.L.; BELZER, F.O. Primary vesicoureteral reflux and end-stage renal disease. *The Journal of the American Medical Association*, 226(12):1454-6, Dec. 1973.
- 338 - SAMPSON, J.A. Ascending renal infection; with special reference to the reflux of the urine from the bladder into the ureters as an etiologic factor in its causation and maintenance. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 14(6):334 - 52, Dec. 1903.
- 339 - SAMPSON, T.F. The child in renal failure; emotional impact of treatment on the child and his family. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 14(3):462-76, Summer 1975.

- 340 - SARGENT, J.W. Bilateral ureteral reflux observed in a patient over a 23-year period: case report. *The Journal of Urology*, 91(6):650-1, June 1964.
- 341 - SAVAGE, D.C.L. Natural history of covert bacteriuria in school girls. *Kidney International*, 8(suppl.4):S-90-5, Aug. 1975.
- 342 - SAVAGE, D.C.L. & WILSON, M.I. Covert bacteriuria in childhood. In: BRUMFITT, W. & ASSCHER, A.W., eds. *Urinary tract infection*; Proceedings of the Second National Symposium held in London, March 1972. London, Oxford University Press, 1973. sess.1, cap.6, p.39-47.
- 343 - SAVAGE, D.C.L.; WILSON, M.I.; FEE, W.M. Renal concentrating ability in 5-year-old girls with covert bacteriuria. *Archives of Disease in Childhood*, 47(251):141-3, Feb. 1972. Short reports
- 344 - SAVAGE, D.C.L.; WILSON, M.I.; MCHARDY, M.; DEWAR, D.A.E.; FEE, W.M. Covert bacteriuria of childhood; a clinical and epidemiologic study. *Archives of Disease in Childhood*, 48(1): 8-19, Jan. 1973.
- 345 - SAVAGE, W.E.; HAJJ, S.N.; KASS, E.H. Demographic and prognostic characteristics of bacteriuria in pregnancy. *Medicine*, 46(5):385-408, Sept. 1967.
- 346 - SAXENA, S.R.; LAURANCE, B.M.; SHAW, D.G. The justification for early radiological investigations of urinary-tract infection in children. *The Lancet*, 2(7931), Aug. 1975.
- 347 - SCHÄRER, K.; CHANTLER, C.; BRUNNER, F.P.; GURLAND, H.J.; JACOBS, C.; PARSONS, F.M.; SEYFFART, G.; WING, A.J. Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, 1974. In: *DIALYSIS, transplantation, nephrology*; Proceedings of the Twelfth Congress of the European Dialysis and Transplant Association, held in Copenhagen, Denmark, 1975. Kent, Pitman Medical, 1976. pt.1, p.65-110.

- 348 - SCHECHTER, H.; LEONARD, C.D.; SCRIBNER, B.H. Chronic pyelonephritis as a cause of renal failure in dialysis candidates; analysis of 173 patients. *The Journal of the American Medical Association*, 216(3):514-7, Apr. 1971.
- 349 - SCHIFFMAN, D.O. Evaluation of an anti-infective combination ; trimethoprim-sulfamethoxazole (Bactrin, Septra). *The Journal of the American Medical Association*, 231(6):635-7, Feb. 1975.
- 350 - SCHMIDT, J.D.; HAWTREY, C.E.; FLOCKS, R.H.; CULP, D.A. Vesico ureteral reflux; an inherited lesion. *The Journal of the American Medical Association*, 220(6):821-4, May 1972.
- 351 - SCOTT, J.E.S. Results of anti-reflux surgery. *The Lancet*, 2 (7611):68-71, July 1969.
- 352 - SCOTT, J.E.S. The role of surgery in the management of vesico ureteric reflux. *Kidney International*, 8(suppl.4):S-73-80, Aug. 1975.
- 353 - SCOTT, J.E.S. & STANSFELD, J.M. Ureteric reflux and kidney scarring in children. *Archives of Disease in Childhood*, 43 (230):468-70, June 1968.
- 354 - SCRIBNER, B.H. *Comunicação pessoal*. Curitiba, 1976.
- 355 - SEGURA, J.W.; KELALIS, P.P.; STICKLER, G.B.; BURKE, E.C. Urinary tract infection in children; a retrospective study. *The Journal of Urology*, 105(4):591-4, Apr. 1971.
- 356 - SERVADIO, C. & SHACHNER, A. Observations on vesicoureteral reflux and chronic pyelonephritis in adults. *The Journal of Urology*, 103(6):722-6, June 1970.
- 357 - SHERWOOD, T. Ureteric reflux 1973:chronic pyelonephritis v. reflux nephropathy. *British Journal of Radiology*, 46(549): 653-4, Sept. 1973.

- 358 - SHOPFNER, C.E. Cystourethrography. *Medical Radiography and Photography*, 47(1):3-31, 1971.
- 359 - SHOPFNER, C.E. Vesicoureteral reflux; five-year re-evaluation. *Radiology*, 95(3):637-48, June 1970.
- 360 - SIEGLER, R.L. Malignant hypertension in children; a patient treated with bilateral nephrectomy. *American Journal Of Diseases of Children*, 128(6):853-7, Dec. 1974.
- 361 - SINGH, S.P. & PAGE, L.B. Hypertension in early life. *The American Journal of the Medical Sciences*, 253(3):255-62, Mar. 1967.
- 362 - SMELLIE, J.M. Acute urinary tract infection in children. *British Medical Journal*, 4(5727):97-100, Oct. 1970.
- 363 - SMELLIE, J.M.; EDWARDS, D.; HUNTER, N.; NORMAND, I.C.S.; PRESCOD, N. Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney International*, 8(suppl.4):S-65-72, Aug. 1975.
- 364 - SMELLIE, J.M.; GRÜNEBERG, R.N.; LEAKEY, A.; ATKIN, W.S. Long - term low-dose co-trimoxazole in prophylaxis of childhood urinary tract infection; clinical aspects. *British Medical Journal*, 2(6029):203-6, July 1976.
- 365 - SMELLIE, J.M.; HODSON, C.J.; EDWARDS, D.; NORMAND, I.C.S. Clinical and radiological features of urinary infection in childhood. *British Medical Journal*, 2(5419):1222-6, Nov. 1964.
- 366 - SMELLIE, J.M. & NORMAND, I.C.S. Bacteriuria, reflux, and renal scarring. *Archives of Disease in Childhood*, 50(8):581-5, Aug. 1975.
- 365 - SMELLIE, J.M. & NORMAND, I.C.S. Experience of follow-up of children with urinary tract infection. In: O'GRADY, F. & BRUMFITT, W., eds. *Urinary tract infection; Proceedings of the First National Symposium held in London, April, 1968*. London, Oxford University Press, 1968. sess.3, cap.15, p.

123-35.

- 368 - SMELLIE, J.M. & NORMAND, I.C.S. Urinary tract infection with and without anatomic malformations. In: LIEBERMAN, E., ed. *Clinical pediatric nephrology*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1976. pt.2, cap.11, p.194-224.
- 369 - SMELLIE, J.M.; PURSELL, R.; PRESCOD, N.; BRUMFITT, W. Relationship between serum antibody titre and radiological findings in children with urinary tract infection. In: BRUMFITT, W. & ASSCHER, A.W., eds. *Urinary tract infection; Proceedings of the Second National Symposium held in London, March 1972*. London, Oxford University Press, 1973. sess.1, cap.5, p.31-8.
- 370 - SMITH, B.N. Fluid intake and experimental pyelonephritis. In: KASS, E.H., ed. *Progress in pyelonephritis*. Philadelphia, F.A. Davis, 1965. pt.3, p.239-41.
- 371 - SMITH, D.R. Nonspecific infections of the urinary tract. In: ————. *General urology*. 8.ed. Los Altos, LANGE, 1975. cap.12, p.136-78.
- 372 - SMITH, D.R. Vesicoureteral reflux. In: ————. *General urology*. 8.ed. Los Altos, LANGE, 1975. cap.11, p.123-35.
- 373 - SMITH, D.R. Vesicoureteral reflux and other abnormalities of the ureterovesical junction. In: CAMPBELL, M.F. & HARRISON, J.H. *Urology*. 3.ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1970. v.1, chap.10, p.349-97.
- 374 - SONNENWORTH, A.C. Collection and culture of specimens and guides for bacterial identification. In: FRANKEL, S.; REITMAN, S.; SONNENWORTH, A.C. GRADWOHL'S *Clinical laboratory methods and diagnosis*. 7.ed. St.Louis, C.V. Mosby, 1970. v.2, cap.63, p.1136-8.
- 375 - SPARK, H.; TRAVIS, L.B.; DODGE, W.F.; DAESCHNER Jr., C.W.; HOPPS, H.C. The prevalence of pyelonephritis in children at

autopsy. *Pediatrics*, 30(5):737-45, Nov. 1962.

- 376 - SPENCE, H.M. & ALLEN, T. Congenital absence of abdominal musculature; urological aspects. *The Journal of the American Medical Association*, 187(11):814-8, Mar. 1964.
- 377 - STANSFELD, J.M. Clinical observations relating to incidence and aetiology of urinary-tract infections in children. *British Medical Journal*, 1(5488):631-4, Mar. 1966.
- 378 - STANSFELD, J.M. Duration of treatment for urinary tract infection in children. *British Medical Journal*, 3(5975):65-6, July 1975.
- 379 - STANSFELD, J.M. Relapses of urinary-tract infections in children. *British Medical Journal*, 1(5488):635-7, Mar. 1966.
- 380 - STECKER Jr., J.F.; ROSE, J.G.; GILLENWATER, J.Y. Dysplastic kidneys associated with vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*, 110(3):341-3, Sept. 1973.
- 381 - STEELE Jr., R.E.; LEADBETTER Jr., G.W.; CRAWFORD, J.D. Prognosis of childhood urinary-tract infection; the current status of patients hospitalized between 1940 and 1950. *The New England Journal of Medicine*, 269(17):883-9, Oct. 1963.
- 382 - STEPHENS, F.D. Clinical features and prognosis of vesicoureteral reflux. *Journal of the College of Radiologists of Australasia*, 7(1):17-9, Feb. 1963. [The Nisbet Symposium]
- 383 - STEPHENS, F.D. *Comunicação pessoal*. Porto Alegre, 1976.
- 384 - STEPHENS, F.D. Urological aspects of recurrent urinary tract infection in children. *The Journal of Pediatrics*, 80(5):725-37, May 1972.
- 385 - STEPHENS, F.D. & LENAGHAN, D. The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. *The Journal of Urology*, 87(5):669-80, May 1962.

- 386 - STEWART, J.H.; MCCARTHY, S.W.; STOREY, B.G.; ROBERTS, B.A.; GALLERY, E.; MAHONY, J.F. Diseases causing end-stage renal failure in New South Wales. *British Medical Journal*, 1 (5955):440-3, Mar. 1975.
- 387 - STICKLER, G.B.; KELALIS, P.P., BURKE, E.C.; SEGAR, W.E. Primary interstitial nephritis with reflux; a cause of hypertension. *American Journal of Diseases of Children*, 122(2):144-8, Aug. 1971.
- 388 - STILL, J.L. & COTTON, D. Severe hypertension in childhood. *Archives of Disease in Childhood*, 42(221):34-9, Feb. 1967.
- 389 - STUART, K.L.; CUMMINS, G.T.M.; CHIN, W.A. Bacteriuria, pre-eclamptic toxemia, and prematurity. In: KASS, E.H., ed. *Progress in pyelonephritis*. Philadelphia, F.A. Davis, 1965. pt.1, p.45-9.
- 390 - SUSSMAN, M.; ASSCHER, A.W.; WATERS, W.E.; EVANS, J.A.S.; CAMPBELL, H.; EVANS, K.T.; WILLIAMS, J.E. Asymptomatic significant bacteriuria in the non-pregnant woman. I. Description of a population. *British Medical Journal*, 1(5647):799-803, Mar. 1969.
- 391 - TALBOT, H.S. & BUNTS, R.C. Late renal changes in paraplegia: hydronephrosis due to vesico-ureteral reflux. *The Journal of Urology*, 61(5):870-82, May 1949.
- 392 - TANAGHO, E.A. Embryology of the genitourinary system. In: SMITH, D.R. *General urology*. 8.ed. Los Altos, LANGE, 1975. cap.2, p.13-24.
- 393 - TANAGHO, E.A. Surgical revision of the incompetent ureterovesical junction: a critical analysis of techniques and requirements. *British Journal of Urology*, 42(4):410-24, Aug. 1970.
- 394 - TANAGHO, E.A.; GUTHRIE, T.H.; LYON, R.P. The intravesical ureter in primary reflux. *The Journal of Urology*, 101(6):824-

32, June 1969.

- 395 - TANAGHO, E.A.; MEYERS, F.H.; SMITH, D.R. The trigone: anatomical and physiological considerations. 1. In relation to the ureterovesical junction. *The Journal of Urology*, 100(5):623-32, Nov. 1968.
- 396 - TANAGHO, E.A. & PUGH, R.C.B. The anatomy and function of the ureterovesical junction. *British Journal of Urology*, 35(2):151-65, June 1963.
- 397 - TANEJA, O.P. Pathogenesis of ureteric reflux in vesical calculus disease of childhood: a clinical study. *British Journal of Urology*, 47(6):623-9, Dec. 1975.
- 398 - TIMOTHY, R.P.; DECTER, A.; PERLMUTTER, A.D. Ureteral duplication: clinical findings and therapy in 46 children. *The Journal of Urology*, 105(3):445-51, Mar. 1971.
- 399 - TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE for treatment of urinary tract infections. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 17(25)Issue 441:101-3, Dec. 1975.
- 400 - TSUCHIDA, S.; YAMAGUCHI, O.; ARAI, S.; FUKUCHI, S. Hypertension and plasma renin activity in experimentally induced chronic pyelonephritis. *Nephron*, 17(3):215-23, 1976.
- 401 - UEHLING, D.T. Effect of vesicoureteral reflux on concentrating ability. *The Journal of Urology*, 106(6):947-50, Dec. 1971.
- 402 - UEHLING, D.T. & WEAR Jr., J.B. Concentrating ability after antireflux operation. *The Journal of Urology*, 116(1):83-4, July 1976.
- 403 - ULDALL, P.; FRØKJAER, O.; IBSEN, K.K. Intrarenal reflux. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 65(6):711-5, Nov. 1976.
- 404 - UTTLEU, W.S.; PAXTON, J.; THISTLETHWAITE, D. Urinary concentrating ability and growth failure in urinary tract disorder -

ders. *Archives of Disease in Childhood*, 47(253):436-41, June 1972.

- 405 - VERMILLION, C.D. & HEALE, W.F. Position and configuration of the ureteral orifice and its relationship to renal scarring in adults. *The Journal of Urology*, 109(4):579-84, Apr.1973.
- 406 - VESICO-URETERIC reflux. *The Lancet*, 1(7551):1072-4, May 1968.
- 407 - VESICoureTERAL reflux and its familial distribution. *British Medical Journal*, 4(5999):726, Dec. 1975. |Leading articles|
- 408 - VLAHAKIS, E.; HARTMAN, G.W.; KELALIS, P.P. Comparison of voiding cystourethrography and expression cystourethrography. *The Journal of Urology*, 106(3):414-5, Sept. 1971.
- 409 - V.U.R. + I.R.R. = C.P.N.? *The Lancet*, 2(7889):1120-1, Nov. 1974.
- 410 - WAGNER, E.L. Handbuch der Kraukheiten des Harnapparates: I. Hälfte. der Morbus Brightii. In von Ziemssen, H.W. (Ed.), *Handbuch der Speciellen Pathologie und Therapie* (3rd ed.). Leipzig: Vogel, 1882. Vol.9, pt.1, p.309. apud HEPTINSTALL, R.H. Pyelonephritis: pathologic features. In: ————. *Pathology of the kidney*. 2.ed. Boston, Little, Brown, 1974. v.2, cap.24, p.877-927.
- 411 - WALKER, D.; RICHARD, G.A.; FENNELL, R. Epidemiology, early detection and prevention of urinary tract infection. In: STRAUSS, J., ed. *Pediatric nephrology*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1976. v.2:Epidemiology evaluation and therapy. pt.2, p.115-24.
- 412 - WALKER, D. RICHARD, G.A.; FENNELL, R.; GARIN, E. Anomalies of the genitourinary tract. In: STRAUSS, J., ed. *Pediatric nephrology*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book, 1976. v.2:Epidemiology evaluation and therapy. pt.5, p.365-83.

- 413 - WATERHOUSE, K. Pediatric urology (special aspects). In: RUBIN, M.I. & BARRATT, T.M., eds. *Pediatric nephrology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1975. chap.37, p.774-97.
- 414 - WATERHOUSE, K. Discussion. In: WORKSHOP ON URETERAL REFLUX IN CHILDREN, Washington, Nov. 1966. *Proceedings*. Washington, National Academy of Sciences, National Research Council, 1967. p.200.
- 415 - WATERS, W.E.; ELWOOD, P.C.; ASSCHER, A.W.; ABERNETHY, M. Clinical significance of dysuria in women. *British Medical Journal*, 2(5712):754-7, June 1970.
- 416 - WEBER, A.L. & WEYLMAN, W.T. Evaluation of vesicoureteral reflux by intravenous pyelography and cinecystography. *Radiology*, 87(3):489-94, Sept. 1966.
- 417 - WEINSTEIN, L. Antimicrobial agents; sulfonamides and trimethoprim-sulfamethoxazole. In: GOODMAN, L.S. & GILMAN, A., eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 5.ed. New York, MacMillan, 1975. chap.56, p.1113-29.
- 418 - WEISS, S. & PARKER Jr., F. Pyelonephritis: its relation to vascular lesions and to arterial hypertension. *Medicine*, 18(3):221-315, Sept. 1939.
- 419 - WEISS, S. & PARKER Jr., F. Relation of pyelonephritis and other urinary-tract infections to arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 223(24):959-67, Dec. 1940.
- 420 - WELCH, T.R.; FORBES, P.A.; DRUMMOND, K.N.; NOGRADY, M.B. Recurrent urinary tract infection in girls; group with lower tract findings and a benign course. *Archives of Disease in Childhood*, 51(2):114-9, Feb. 1976.
- 421 - WENGER, A.J.; ELBERG, A.J.; BAKER, R.; STRAUSS, J. Renal transplantation in children. In: STRAUSS, J., ed. *Pediatric nephrology*. New York, Stratton Intercontinental Medical Book,

1976. v.2:Epidemiology evaluation and therapy. pt.7, p. 505-17.

- 422 - WHITAKER, R.H. Congenital malformations of the urinary tract with and without infection. In: LIEBERMAN, E., ed. *Clinical pediatric nephrology*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1976. pt.2, cap.12, p.225-71.
- 423 - WHITAKER, R.H. The ureter in posterior urethral valves. *British Journal of Urology*, 45(4):395-403, Aug. 1973.
- 424 - WILLIAMS, D.I. The natural history of reflux - a review. *Urologia Internationalis*, 26(5):350-66, 1971.
- 425 - WILLIAMS, D.I. The ureter, the urologist and the paediatrician. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 63(6):595-602, June 1970.
- 426 - WILLIAMS, D.I. Vesico-ureteric reflux. In:———. *Urology in childhood*. Berlin, Springer, 1974. cap.J, p.111-36.
- 427 - WILLIAMS, D.I. & BURKHOLDER, G.V. The prune belly syndrome. *The Journal of Urology*, 98(2):244-51, Aug. 1967.
- 428 - WILLIAMS, D.I. & ECKSTEIN, H.B. Surgical treatment of reflux in children. *British Journal of Urology*, 37(1):13-24, Feb. 1965.
- 429 - WILLIAMS, D.I. & KEETON, J.E. Further progress with reconstruction of the exstrophied bladder. *The British Journal of Surgery*, 60(3):203-7, Mar. 1973.
- 430 - WILLIAMS, D.I.; SCOTT, J.; TURNER-WARWICK, R.T. Reflux and recurrent infection. *British Journal of Urology*, 33(4):435-41, Dec. 1961.
- 431 - WILLIAMS, D.I.; WHITAKER, R.H.; BARRATT, T.M.; KEETON, J.E. Urethral valves. *British Journal of Urology*, 45(2):200-10, Apr. 1973.



- 432 - WILLIAMS, J.D.; REEVES, D.S.; CONDIE, A.P.; FRANKLIN, I.S.N.; LEIGH, D.A.; BRUMFITT, W. The treatment of bacteriuria in pregnancy. In: O'GRADY, F. & BRUMFITT, W., eds. *Urinary tract infection*; Proceedings of the First National Symposium held in London, April, 1968. London, Oxford University Press, 1968. sess.4, cap.18, p.160-9.
- 433 - WILLSCHER, M.K.; BAUER, S.B.; ZAMMUTO, P.J.; RETIK, A.B. Renal growth and urinary infection following antireflux surgery in infants and children. *The Journal of Urology*, 115(6):722-5, June 1976.
- 434 - WINBERG, J.; ANDERSEN, H.J.; BERGSTRÖM, T.; JACOBSSON, B.; LARSON, H.; LINCOLN, K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatrica Scandinavica*, (suppl.252):3-20, Sept. 1974.
- 435 - WINBERG, J.; BERGSTRÖM, T.; JACOBSSON, B. Morbidity, age and sex distribution, recurrences and renal scarring in symptomatic urinary tract infection in childhood. *Kidney International*, 8(suppl.4):S-101-6, Aug. 1975.
- 436 - WINBERG, J.; BERGSTRÖM, T.; LINCOLN, K.; LIDIN-JANSON, G. Treatment trials in urinary tract infection (UTI) with special reference to the effect of antimicrobials on the fecal and periurethral flora. *Clinical Nephrology*, 1(3):142-8, May/June, 1973.
- 437 - WING, A.J. Infections of the urinary tract. II. Management. *British Medical Journal*, 4(5726):35-8, Oct. 1970.
- 438 - WOODARD, J.R. & FILARDI, G. The demonstration of vesicoureteral reflux under general anesthesia. *The Journal of Urology*, 116(4):501-2, Oct. 1976.
- 439 - WOODARD, J.R. & HOLDEN, S. The prognostic significance of fever in childhood urinary infections; observations in 350 consecutive patients. *Clinical Pediatrics*, 15(11):1051-4, Nov. 1976.