

Refluxo Vésico-Ureteral

Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia

Elaboração Final: 27 de junho de 2006

Participantes: Zerati Fº M, Liguori RLS, Calado AA

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão da literatura.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Descrever as principais recomendações em diagnóstico e tratamento do refluxo vésico-ureteral.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

DIAGNÓSTICO E ASPECTOS ESPECIAIS DO REFLUXO

O refluxo vésico-ureteral é uma das doenças mais frequentes no tratamento urológico de crianças.

A apresentação clínica mais comum em crianças com refluxo vésico-ureteral é na forma de infecção do trato urinário, que pode ou não ser acompanhada de febre, cuja constatação se faz por meio do exame de urina com urocultura.

A avaliação de infecção do trato urinário deve ser complementada em crianças com a uretrocistografia miccional e a ultra-sonografia de vias urinárias, baseando-se nos seguintes critérios¹(D):

- Qualquer criança com menos de cinco anos com infecção do trato urinário documentada;
- Qualquer criança com infecção do trato urinário febril;
- Crianças com hidronefrose antenatal e neonatos com hidronefrose moderadas a graves.

URETROCISTOGRAFIA MICCIONAL

Diversos fatores interferem na interpretação da uretrocistografia miccional, devendo ser realizada fora do período infeccioso, em vigência de profilaxia antimicrobiana. Radiografias com retardo também trazem informação sobre a drenagem da unidade renal.

CISTOGRAFIA NUCLEAR DIRETA

Apresenta alta sensibilidade e baixa exposição radioativa (cerca de 100 vezes menos) comparada à uretrocistografia convencional. Não permite a gradação adequada do refluxo, nem a avaliação de detalhes anatômicos da bexiga e da uretra, mas se trata de um bom exame para seguimento de refluxos em tratamento clínico ou controle pós-cirúrgico.

A realização de ultra-sonografia pode trazer informações importantes sobre o crescimento da unidade renal, presença de deformidades em função das cicatrizes e espessura do parênquima renal. A ultra-sonografia não faz diagnóstico de refluxo vésico-ureteral, porém substitui a urografia venosa no estudo anatômico do trato urinário alto.

Cintilografia renal com TC 99 DMSA é o melhor exame para detectar pielonefrites e as cicatrizes renais que dela decorrem. Tem sido utilizada para acompanhamento de pacientes com refluxo vésico-ureteral que estão sob profilaxia antibiótica²(D).

A cistoscopia traz pouca informação na interpretação e classificação do refluxo vésico-ureteral.

Estudo urodinâmico pode ser utilizado em crianças com suspeita de refluxo secundário por válvula de uretra posterior, bexiga neurogênica, bexiga neurogênica não neurogênica, e disfunção miccional.

CLASSIFICAÇÃO DO REFLUXO VÉSICO-URETERAL

Primário - Anomalia congênita da junção vésico-ureteral, onde a deficiência da musculatura longitudinal no trajeto intravesical do ureter leva a um mecanismo valvular incompetente.

Secundário - Ocorre devido a fatores que determinam alta pressão intravesical, ultrapassando os limites do sistema valvular da junção uretero-vesical. A causa mais comum de obstrução anatômica levando a refluxo vésico-ureteral é válvula de uretra posterior. Porém, causas funcionais, como bexiga neurogênica, instabilidade detrusora, disfunções miccionais e, bexiga neurogênica não neurogênica, são mais frequentes. A identificação e o tratamento da causa de refluxo secundário, na maioria das vezes, leva à resolução espontânea do refluxo, com exceção nos casos onde a junção uretero-vesical permanece definitivamente danificada. O tratamento dependerá da causa de base e, nos casos de disfunção vesical, deve sempre que possível tentar terapia

comportamental e medicamentosa, garantindo baixas pressões intravesicais e impedindo a hiperatividade vesical³(D).

A atual padronização de gradação de refluxo vésico-ureteral obedece ao sistema de classificação internacional, que se baseia no aspecto do meio de contraste no ureter e no sistema coletor superior, durante o estudo de uretrocistografia miccional⁴(D).

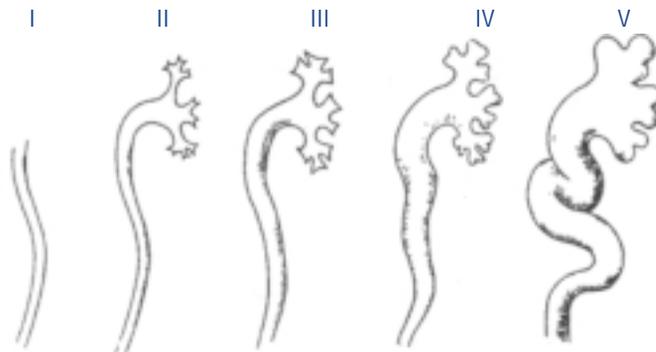
Neonatos com dilatação leve a moderada do trato urinário alto e crianças que apresentaram dilatação antenatal devem ser investigados por meio de uretrocistografia miccional.

O refluxo vésico-ureteral é comum em crianças com hidronefrose antenatal, sendo mais freqüente em meninos, cerca de 85%, onde também se apresentam de maior grau e, muitas vezes, com acometimento bilateral. Porém, apresentam alto índice de resolução espontânea. Em crianças acompanhadas desde o período neonatal, com antibioticoterapia e livre de infecções, identificou-se incidência de dano renal pela cintilografia variando de 17% a 51%, reforçando a teoria de que estas crianças já nascem com dano renal por displasia³(D).

A resolução espontânea do refluxo deve-se ao desenvolvimento vesical e ao alongamento do trajeto ureteral intramural, dando maior competência ao mecanismo valvar vésico-ureteral.

A nefropatia associada ao refluxo é relacionada a anomalias associadas ao refluxo vésico-ureteral no trato urinário superior, que se caracterizam por lesão renal com afilamento parenquimatoso e distorção dos cálices renais, formação de cicatrizes renais associadas à atrofia

Grau	Descrição
I	Contrastação do ureter não dilatado
II	Contrastação do ureter e pelve renal sem dilatação
III	Dilatação leve a moderada do ureter, pelve renal e cálices ureterais com mínimo baquetamento dos cálices
IV	Moderada dilatação e tortuosidades da pelve e dos cálices
V	Grande dilatação do ureter, pélvis e cálices com perda das impressões papilares e presença de tortuosidade ureteral



focal ou generalizada da unidade renal acometida pelo refluxo. A nefropatia de refluxo tem sua gravidade diretamente proporcional ao grau de refluxo vésico-ureteral. As lesões e cicatrizes renais da nefropatia de refluxo podem ocorrer por caráter congênito, porém são potencializadas pelos processos infecciosos, têm maior grau de lesão quanto mais precocemente ocorrem as infecções do trato urinário nas unidades com refluxo. Incidência de novas lesões diminui, significativamente, a partir dos quatro anos de

idade. Após a idade de cinco anos, infreqüentemente, se observa instalação de novas cicatrizes renais por nefropatia de refluxo⁵(A).

Hipertensão arterial na infância e em adultos jovens tem como causa freqüente o refluxo vésico-ureteral. As lesões renais provocadas pela nefropatia de refluxo levam a áreas isquêmicas no parênquima renal, ativando o mecanismo renina-angiotensina-aldosterona. Na maioria das vezes, não há comprometimento da função

renal global, apresentando níveis de uréia e creatinina dentro da normalidade. O risco de hipertensão é diretamente proporcional ao grau de refluxo.

Anomalias anatômicas associadas ao refluxo vésico-ureteral são condições comuns, dentre as mais freqüentes poderíamos destacar a duplicidade ureteral completa.

Associação com obstrução uretero-piélica ocorre em 20% e, quando presente, também necessita ser descartada, devendo ser tratada previamente ao refluxo vésico-ureteral.

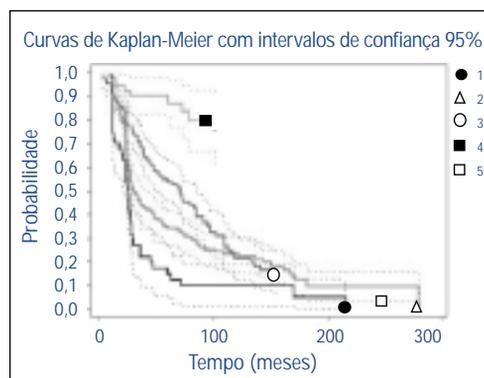
REFLUXO VÉSICO-URETERAL

BASES DO TRATAMENTO CLÍNICO E RESULTADOS

Embora o refluxo vésico-ureteral seja uma das doenças mais freqüentes da infância, existe considerável controvérsia na escolha da melhor forma de tratamento. As recomendações da Associação Americana de Urologia, publicadas em 1997, têm baixo nível de recomendação pelos critérios atuais da medicina baseada em evidências⁶(D).

O tratamento clínico, também chamado conservador, se baseia no princípio de que o refluxo vésico-ureteral pode ter uma resolução espontânea com o crescimento da criança. De acordo com a Associação Americana de Urologia, o refluxo vésico-ureteral desaparece espontaneamente em 90% dos casos, no grau I, e 80%, no grau II, após cinco anos, independentemente da idade ao diagnóstico ou ao fato do refluxo vésico-ureteral ser unilateral ou bilateral. Já no refluxo vésico-ureteral de grau III, a resolução espontânea é mais freqüente em

pacientes de menor idade e nos casos unilaterais, sendo de 60%, nos casos unilaterais diagnosticados no primeiro ano de vida e de apenas 10%, nos casos bilaterais e idade superior a seis anos. Os portadores de refluxo vésico-ureteral grau IV apresentaram resolução espontânea de 45%, nos casos unilaterais e 10%, nos casos bilaterais. Em nosso meio, estudo retrospectivo envolvendo 511 crianças tratadas clinicamente observou resultados semelhantes quanto à resolução espontânea do refluxo vésico-ureteral (Gráfico)⁷(C).



Curva de Kaplan-Meier mostrando a resolução espontânea do refluxo vésico-ureteral durante o tratamento clínico para os diferentes graus: Grau I – 87,5%; Grau II – 77,6%; Grau III – 52,8% e Grau IV – 12,2%.

O tratamento clínico do refluxo vésico-ureteral baseia-se na utilização de antibióticos em baixas doses (profilaxia), na monitorização da função renal e na avaliação da possível resolução espontânea do refluxo vésico-ureteral com exames periódicos.

O tratamento clínico segue aos seguintes princípios:

- Quimioprofilaxia antimicrobiana prolongada e diária, cujo objetivo é alcançar concentrações urinárias para conseguir uma urina estéril. As medicações mais freqüentemente

utilizadas são: sulfametoxazol (10 mg/kg) + trimetoprim (2 mg/kg), 1 vez/dia, ou nitrofurantoína (1 mg/kg), 1 vez/dia, ou cefalexina (25 mg/kg), 1 a 2 vezes/dia, intervalos regulares para as micções em torno de seis vezes ao dia;

- Evitar e tratar a constipação intestinal;
- Realizar higiene perineal rigorosa nas meninas;
- Tratamento da disfunção miccional quando presente;
- Realização de exames periódicos de urina (a cada dois a três meses), ou quando houver sinais ou sintomas de infecção do trato urinário;
- Avaliação por imagem com ultra-sonografia e cintilografia com DMSA e CUM, no diagnóstico e no seguimento, conforme evolução clínica;
- Monitorização clínica quanto ao crescimento e à pressão arterial.

A profilaxia com antibiótico em baixa dose é geralmente segura, mas, algumas crianças apresentam intolerância à medicação durante o tratamento. Existe também preocupação com relação ao desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes.

BASES DO TRATAMENTO CIRÚRGICO E ANÁLISE CRÍTICA DAS OPÇÕES CIRÚRGICAS

Atualmente, o refluxo vésico-ureteral pode ser corrigido através da cirurgia aberta pelas técnicas convencionais, cirurgia laparoscópica e pelas técnicas endoscópicas minimamente invasivas.

A indicação de tratamento cirúrgico do refluxo vésico-ureteral é individualizada e inclui principalmente:

- Infecção do trato urinário a despeito de profilaxia antibiótica;
- Não aderência ao tratamento clínico;
- Altos graus (IV e V) principalmente com alterações renais;
- Piora da função renal ou aparecimento de novas cicatrizes;
- Associação com outras anormalidades, como divertículo para-ureteral ou duplicidade pieloureteral completa;
- Persistência do refluxo na idade escolar.

Deve-se ressaltar que a correção do refluxo vésico-ureteral não implica, necessariamente, interrupção dos episódios infecciosos urinários, nem estagnação imediata do processo de nefropatia de refluxo eventualmente em instalação. O objetivo da cirurgia é impedir que urina infectada ascenda para o trato urinário superior, aumentando assim a probabilidade de novos episódios de pielonefrite⁸(D). A seguir, serão abordados os principais tratamentos cirúrgicos disponíveis.

Cirurgia Aberta

A correção cirúrgica do refluxo vésico-ureteral através da cirurgia aberta está baseada na criação de um túnel submucoso longo, com um comprimento que deve ser três a cinco vezes o diâmetro ureteral. Várias técnicas são empregadas com este fim, sendo que elas podem ser divididas em técnicas extravesicais (Gregoir-Lich), intravesicais (Politano-Leadbetter, Cohen) e combinadas (Psoas-hitch).

A cirurgia convencional permanece sendo considerada o padrão-ouro no tratamento cirúrgico do refluxo vésico-ureteral, pois podemos observar que a taxa de sucesso com a cirurgia aberta é, em todas as séries, superior a 90%-95%⁹⁻¹²(C). A escolha da técnica deve ser realizada de acor-

do com a preferência do cirurgião e com alguns outros parâmetros, como: diâmetro do ureter refluxivo, bilateralidade do refluxo vésico-ureteral e idade do paciente no momento da cirurgia.

A recuperação cirúrgica é rápida, sendo recomendável manter os pacientes com antibioticoprofilaxia por três meses adicionais ao evento cirúrgico, quando, então, poderá ser realizada a uretrocistografia para comprovar o sucesso da cirurgia.

Tratamento Endoscópico

O tratamento endoscópico do refluxo vésico-ureteral, descrito por Matouschek¹³(D), em 1981, que utilizava injeção de Teflon na região subureteral, foi popularizado por O'Donnell & Puri¹⁴(C).

O tratamento endoscópico apresenta resultados satisfatórios. A taxa de cura com uma única injeção aproxima-se de 75% e pode chegar até 90%, após duas ou três injeções, para refluxos de graus I-IV. Para os casos de refluxo vésico-ureteral grau V os resultados são inferiores¹⁵(D).

Diversas substâncias têm sido propostas como material para injeção, dentre elas podemos destacar: teflon, colágeno, condrocitos, copolímero de dextranômero/ácido hialurônico. Até o momento, permanece a discussão sobre o agente ideal para a injeção endoscópica.

Dentre as vantagens deste método de tratamento, destaca-se a baixa morbidade, procedimento ambulatorial, seu caráter minimamente invasivo e possibilidade de reaplicação.

Os dados disponíveis na literatura permitem inferir que o tratamento do refluxo vésico-

ureteral por meio de injeção endoscópica de substâncias no tecido periureteral está estabelecido como uma alternativa viável. Por outro lado, os resultados em longo prazo e mesmo a seleção do grau do refluxo vésico-ureteral em que se deva indicar este método não permitiram conclusões definitivas. Vale lembrar que o sucesso do método quando aplicado indiscriminadamente a qualquer grau de refluxo é da ordem de 70% a 75%. Observa-se, também, que nos casos de refluxo vésico-ureteral de grau mais elevado (IV e V), justamente os de indicação cirúrgica mais comum atualmente, a eficiência baixa para 50%.

Por outro lado, pela sua baixa morbidade, a injeção endoscópica pode vir a ser considerada uma boa opção para pacientes com refluxos de grau menos elevado (I, II e III), cujos pais não desejem prosseguir com a antibioticoterapia profilática por período prolongado.

Cirurgia Laparoscópica

Assim como a injeção endoscópica, a cirurgia laparoscópica tem obtido bons resultados na correção cirúrgica do refluxo vésico-ureteral¹⁶(B). Apesar destes resultados, a técnica laparoscópica não tem apresentado grande aceitação entre os centros urológicos. Provavelmente, este fato deve-se à curva de aprendizado com esta via de acesso e ao alto custo do material.

Tratamento Clínico Versus Cirúrgico

No *International Reflux Study in Children*¹⁷(B) foram acompanhadas crianças portadoras de refluxo vésico-ureteral de graus III e IV, comparando o tratamento clínico ao cirúrgico. Em relação ao aparecimento de novas lesões renais, durante o período de seguimento, não houve diferença significativa entre os grupos: 16% das crianças em tratamento clínico apresentaram novas cicatrizes contra 17% das submetidas à cirurgia.

Outro estudo⁵(A) observou número semelhante de episódios de infecção do trato urinário nos dois grupos de pacientes portadores de refluxo vésico-ureteral estudados (38% grupo cirúrgico contra 39% grupo clínico), entretanto, a incidência de pielonefrite foi significativamente menor no grupo cirúrgico (10% contra 21%).

Estudo com seguimento de cinco anos¹⁸(B) observou não haver diferença estatisticamente significativa no aparecimento de cicatrizes renais, quando comparados os graus de refluxo vésico-ureteral tratados clínica ou cirurgicamente.

Estudo atualizado do *International Reflux Study in Children* demonstrou que o número de novas cicatrizes renais permaneceu inalterado entre os 5 e 10 anos de seguimento, independente do tipo de abordagem¹⁹(B). Os autores concluem que novas lesões renais raramente ocorrem após os cinco primeiros anos de seguimento, tanto no grupo submetido a tratamento clínico como no cirúrgico.

Apesar do tratamento cirúrgico apresentar baixa morbidade, com índices de sucesso superior a 95% dos casos^{20,21}(B), o tratamento conservador, por não ser invasivo, parece ser o mais adequado para a maioria dos casos.

Atualmente, não existe evidência científica da superioridade do tratamento clínico em comparação ao cirúrgico, portanto, a terapêutica deve ser individualizada²²(B)²³(D). Ambas as formas de tratamento, apresentam vantagens e desvantagens que devem ser

consideradas e compartilhadas com os pais na escolha da melhor terapêutica. Se, por um lado, o tratamento clínico necessita da utilização de antibióticos por um prazo longo e de exames regulares que, apesar de apresentarem baixa morbidade, podem ocasionar certo desconforto, particularmente a uretrocistografia miccional, por outro lado, a cirurgia apresenta o risco inerente de uma intervenção cirúrgico-anestésica. A indicação do tratamento endoscópico como alternativa à profilaxia antimicrobiana pode modificar essa tendência anterior.

Os questionamentos durante o tratamento do refluxo vésico-ureteral podem ser resumidos em três pontos principais: em quanto tempo é esperado que o refluxo vésico-ureteral apresente resolução espontânea, quando realizar um procedimento cirúrgico, e qual é a melhor maneira de evitar cicatrizes e perda de função renal.

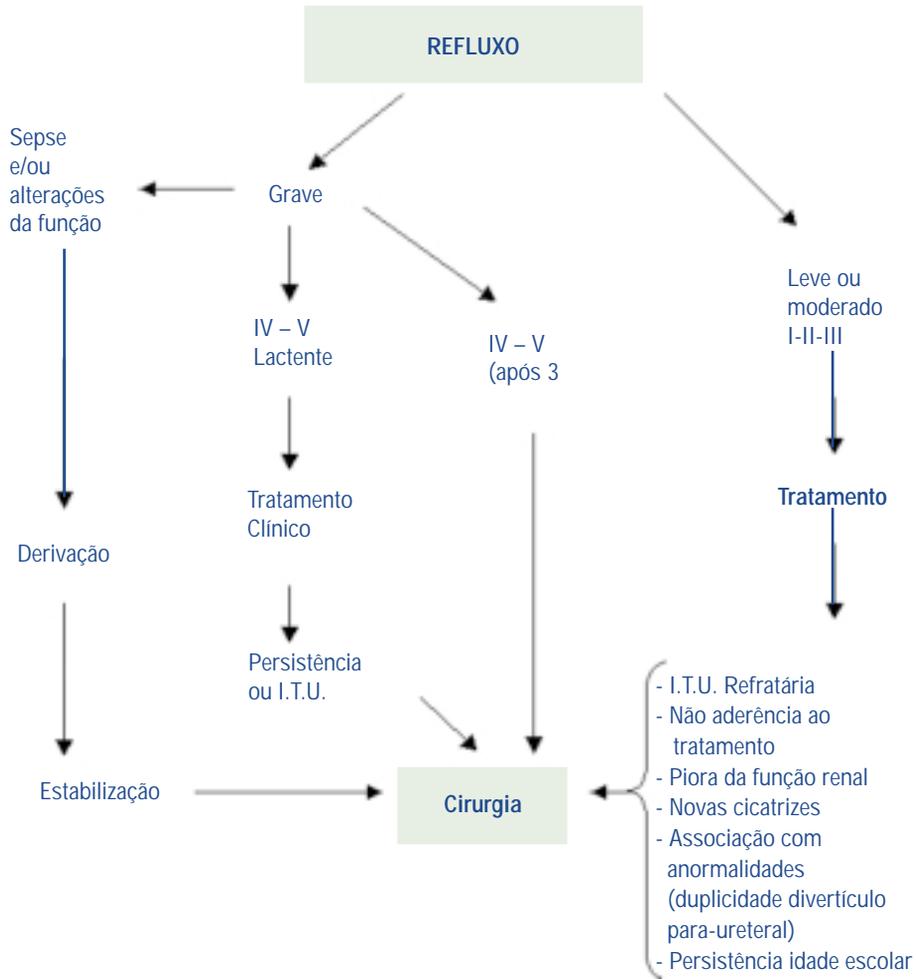
Revisão sistemática de sete estudos, envolvendo 847 crianças portadoras de refluxo vésico-ureteral submetidas a tratamento clínico ou cirúrgico, e demonstrou que o risco de nova infecção do trato urinário ou lesão renal não foi estatisticamente diferente entre os grupos²⁴(A). Entretanto, o risco de pielonefrite foi reduzido em 60% entre as crianças do grupo cirúrgico, quando comparado ao grupo clínico, após um período de cinco anos.

As vantagens e desvantagens de cada um dos métodos de tratamento do refluxo vésico-ureteral, para melhor orientação dos pais na escolha do melhor tratamento, são apresentadas na tabela 1²⁵(C).

Tabela 1

Informações aos Pais para Auxílio na Escolha do Método de Tratamento			
	Profilaxia antibiótica	Cirurgia	Injeção Endoscópica
Método	Amoxicilina Sulfa Nitrofurantoina Cefaloprina (1x/dia)	Cirurgia Cohen (cruzamento trigonal) Lich-Gregoir (extravesical)	Uma injeção (uma 2ª pode ser necessária após 3 meses)
Porcentagem de cura/ano - %	33	>95	71
Complicações	Efeitos colaterais como náuseas, alergias e raras reações sistêmicas	Obstruções ureterais, Sangramento Disfunção miccional, Refluxo contra-lateral	Disúria e hematúria no pós-operatório (24 a 48 h)
Vantagens	Não-invasivo Reduz risco de lesão renal	Elevada taxa de sucesso	Bons índices de êxito Não alérgico Biocompatível Pode repetir
Desvantagens	Persistência do refluxo Resistência bacteriana	Invasivo Anestesia geral Hospitalização 1 a 3 dias Risco de insucesso	Anestesia geral Risco de insucesso Ambulatorial ou 1 dia de hospitalização

Modificado e adaptado de Capozza et al.²⁵(C)



REFERÊNCIAS

1. Sillen U. Vesicoureteral reflux in infants. *Pediatr Nephrol* 1999;13:355-61.
2. Merguerian PA, Jamal MA, Agarwal SK, McLorie GA, Bagli DJ, Shuckett B, et al. Utility of SPECT DMSA renal scanning in the evaluation of children with primary vesicoureteral reflux. *Urology* 1999; 53:1024-8.
3. Hinman F Jr. Nonneurogenic neurogenic bladder (the Hinman syndrome)-15 years later. *J Urol* 1986;136:769-77.
4. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the International Reflux Study Committee. *Pediatrics* 1981;67:392-400.
5. Jodal U, Koskimies O, Hanson E, Lohr G, Olbing H, Smellie J, et al. Infection pattern in children with vesicoureteral reflux randomly allocated to operation or long-term antibacterial prophylaxis. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992;148(5 Pt 2):1650-2.
6. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997;157:1846-51.
7. Zerati Filho M. Diagnóstico e tratamento do refluxo vésico-ureteral na infância: experiência de 30 anos em instituição brasileira não universitária [Doutorado]. Botucatu:Universidade Estadual Paulista (UNESP);2004.
8. Belman AB. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:1171-90.
9. Arap S, Abrão EG, Menezes de Goes G. Treatment and prevention of complications after extravesical antireflux technique. *Eur Urol* 1981;7:263-7.
10. Brannan W, Ochsner MG, Rosencrantz DR, Whitehead CM Jr, Goodier EH. Experiences with vesicoureteral reflux. *J Urol* 1973;109:46-8.
11. Burbige KA. Ureteral reimplantation: a comparison of results with the cross-trigonal and Politano-Leadbetter techniques in 120 patients. *J Urol* 1991;146:1352-3.
12. Calado AA, Barroso Jr U, Müller MEA, Zerati Filho M. The Lich-Gregoir ant-reflux procedure: experience from 118 cases. *Braz J Urol* 2000;26:372-7.
13. Matouschek E. Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection (author's transl). *Urologe A* 1981;20:263-4.
14. O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:7-9.
15. Austin JC, Cooper CS. Vesicoureteral reflux: surgical approaches. *Urol Clin North Am* 2004;31:543-57.
16. Chen HW, Yuan SS, Lin CJ. Ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux: comparison of minimally invasive extravesical with transvesical and conventional extravesical techniques. *Urology* 2004; 63:364-8.

17. Olbing H, Claesson I, Ebel KD, Seppanen U, Smellie JM, Tamminen-Mobius T, et al. Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux: a 5-year report of the International Reflux Study in Children (European branch). *J Urol* 1992;148(5 Pt 2):1653-6.
18. Piepsz A, Tamminen-Mobius T, Reiners C, Heikkila J, Kivisaari A, Nilsson NJ, et al. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe vesicoureteral reflux dimercaptosuccinic acid findings. International Reflux Study Group in Europe. *Eur J Pediatr* 1998;157:753-8.
19. Olbing H, Smellie JM, Jodal U, Lax H. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:1128-31.
20. Duckett JW, Walker RD, Weiss R. Surgical results: International Reflux Study in Children-United States branch. *J Urol* 1992;148(5 Pt 2):1674-5.
21. Hjalmas K, Lohr G, Tamminen-Mobius T, Seppanen J, Olbing H, Wikstrom S. Surgical results in the International Reflux Study in Children (Europe). *J Urol* 1992;148(5 Pt 2):1657-61.
22. Wingen AM, Koskimies O, Olbing H, Seppanen J, Tamminen-Mobius T. Growth and weight gain in children with vesicoureteral reflux receiving medical versus surgical treatment: 10-year results of a prospective, randomized study. International Reflux Study in Children (European Branch). *Acta Paediatr* 1999;88:56-61.
23. Jodal U, Hansson S, Hjalmas K. Medical or surgical management for children with vesico-ureteric reflux? *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:53-61.
24. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003;88:688-94.
25. Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parental preference. *BJU Int* 2003;92:285-8.