

MARCELO STRAUS TAKAHASHI

**Avaliação do refluxo vesicoureteral com ultrassonografia
com contraste, comparação com uretrocistografia miccional
e retrógrada**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina
Chammas

Coorientador: Dr. Roberto Iglesias Lopes

**São Paulo
2022**

MARCELO STRAUS TAKAHASHI

Avaliação do refluxo vesicoureteral com ultrassonografia com contraste, comparação com uretrocistografia miccional e retrógrada

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Chammas

Coorientador: Dr. Roberto Iglesias Lopes

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Takahashi, Marcelo Straus
Avaliação do refluxo vesicoureteral com
ultrassonografia com contraste, comparação com
uretrocistografia miccional e retrógrada / Marcelo
Straus Takahashi. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientadora: Maria Cristina Chammas.
Coorientador: Roberto Iglesias Lopes.

Descritores: 1.Refluxo vesicoureteral
2.Ultrassom 3.Fluoroscopia 4.Pediatria 5.Meios de
contraste 6.Infecções urinárias

USP/FM/DBD-377/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Aos meus pais, Anita e Helio, minha
irmã, Rachel, minhas filhas Laura e
Cecília e minha esposa Julia.*

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Dra. Maria Cristina Chammas, minha grande professora na radiologia, na ciência e na vida. Agradeço a confiança e a oportunidade, mas sobretudo pelo exemplo de profissionalismo, dedicação e liderança.

Ao meu coorientador Dr. Roberto Iglesias Lopes, pelo exemplo como pesquisador, pela sua generosidade como médico e paciência como professor.

Ao grande amigo e colega Dr. Mauricio Gustavo Iei Yamanari pela colaboração inestimável neste trabalho e amizade durante todos esses anos.

A Dra. Lisa Suzuki por todos os ensinamentos na radiologia pediátrica.

A Dra. Taisa Pallu Davaus Gasparetto, pelas oportunidades e confiança.

Aos Professores José de Bessa Jr. e Marcelo Tati Sapienza e a Dra Silvia Maria Sucena da Rocha pelas críticas, conselhos e sugestões para aprimorar minha tese.

A toda a equipe do setor de radiologia geral e do setor de ultrassom do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

A Sra. Lia De Melo Souza Neta por toda ajuda durante a pós-graduação.

A todos os pacientes que participaram deste projeto e aos seus pais.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana,
Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão
de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVO.....	6
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1	Ultrassom com contraste de microbolhas (CEUS).....	9
3.1.1	Contexto histórico do CEUS.....	9
3.1.2	Princípio e técnica do CEUS.....	11
3.2	Refluxo vesicoureteral.....	16
3.2.1	Importância epidemiológica do refluxo vesicoureteral.....	16
3.2.2	Contexto histórico do refluxo vesicoureteral.....	17
3.3	Métodos diagnósticos para o refluxo vesicoureteral.....	20
3.3.1	Uretrocistografia miccional.....	20
3.3.2	Cistocintilografia direta.....	23
3.3.3	Cistocintilografia indireta.....	24
3.3.4	Ultrassonografia.....	25
3.3.5	Urossonografia miccional.....	25
4	MÉTODOS.....	29
4.1	Casuística.....	31
4.1.1	Crítérios de elegibilidade.....	32
4.2	Estudo ultrassonográfico.....	33
4.2.1	Equipamento.....	33
4.2.2	Técnica do exame.....	34
4.2.3	Documentação do exame.....	34
4.2.4	Modo-B (Brilho).....	35
4.2.5	Preparo do paciente antes do Modo Contraste Específico.....	37
4.2.6	Modo contraste específico.....	38
4.3	Uretrocistografia Miccional.....	42
4.4	Ética.....	44
4.5	Análise estatística.....	44
5	RESULTADOS.....	45
5.1	Características dos indivíduos.....	46
5.2	Avaliação US Modo-B dos rins e vias urinárias.....	46
5.3	Urossonografia Miccional.....	49
6	DISCUSSÃO.....	60
7	CONCLUSÃO.....	68
8	ANEXOS.....	70
9	REFERÊNCIAS.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	-	Porcentagem
<	-	Menor que
=	-	Igual
>	-	Maior que
cm	-	Centímetro(s)
ITU	-	Infecção do trato urinário
MHz	-	Megahertz
mL	-	Mililitro(s)
RVU	-	Refluxo vesicoureteral
UCM	-	Uretrocistografia miccional
US	-	Ultrassom
USM	-	Urossonografia miccional.
vs.	-	Versus

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Esquema demonstrando como a diferença de resposta ao ultrassom entre o tecido e a microbolha pode ser utilizado para suprimir o sinal do tecido que não tem contraste 13
- Figura 2 - Exame de urossonografia com tela dividida. A) Modo contraste específico utilizando a técnica harmônica de pulso invertido. O contraste no interior do sistema pielocalicinal apresenta-se hiperecogênico (triângulo branco). O sinal oriundo do parênquima renal (asterisco branco) está ausente devido ao cancelamento das ondas, semelhante a uma subtração da imagem. O contorno renal está delimitado pela linha branca tracejada. B) Modo-B convencional simultâneo, permitindo avaliação da anatomia renal. Linha branca tracejada representando o contorno renal 15
- Figura 3 - Classificação do RVU de acordo com a *International Reflux Study Comitee*⁵⁸ 21
- Figura 4 - Diagrama do fluxo do paciente dentro do estudo..... 31
- Figura 5 - Diagrama da seleção dos participantes para o estudo 32
- Figura 6 - Esquema de classificação de acordo com a *Society of Fetal Urology*⁷² 36
- Figura 7 - Importância da avaliação no modo contraste específico antes da administração do meio de contraste: A e B) Avaliação pré-contraste demonstrando uma pequena área espontaneamente hiperecogênica no terço superior do rim que se manifesta no modo contraste específico (A) (seta branca). C e D) Avaliação urossonográfica: presença de contraste na pelve renal (estrela branca), nota-se que a área caracterizada na avaliação pré-contraste (seta branca) tem intensidade semelhante à do contraste e poderia ter sido confundida com contraste..... 40
- Figura 8 - Refluxo vesicoureteral diagnosticado em um menino de 1 ano de vida. A) Uretrocistografia miccional. B e C) Urossonografia miccional lado direito no modo contraste específico (B) e modo-B simultâneo (C). D e E) Urossonografia miccional lado esquerdo no modo contraste específico (D) e modo-B simultâneo (E)..... 49

- Figura 9 - Refluxo vesicoureteral diagnosticado em um menino de 6 anos. A) Uretrocistografia miccional demonstrando RVU atingindo a pelve renal que se apresenta um pouco dilatada (seta preta). B e C) Urossonografia miccional lado direito no modo contraste específico (B) e modo-B simultâneo (C), demonstrando um rim (contorno tracejado branco) pequeno e hiperecogênico e contraste preenchendo e dilatando a pelve renal (estrela branca)50
- Figura 10 - Refluxo vesicouretral grau I (seta preta) que não foi caracterizado na urossonografia miccional58
- Figura 11 - Refluxo vesicouretral grau 4 que não foi caracterizado na urossonografia miccional. A e B) Urossonografia demonstrando pequena quantidade de contraste atingindo a pelve renal dilatada (setas) do rim direito (contornado pela linha branca tracejada). C) Uretrocistografia sem evidência de refluxo vesicoureteral para a direita59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição das características avaliadas nos pacientes	47
Tabela 2 - Descrição das características avaliadas nas unidades amostrais	48
Tabela 3 - Tabela cruzada da presença de refluxo entre os métodos e resultado da medida de concordância/reprodutibilidade diagnósticas	51
Tabela 4 - Tabela cruzada do grau de refluxo entre os métodos e resultado da medida de concordância/reprodutibilidade	53
Tabela 5 - Tabela cruzada do grau de refluxo entre os métodos no grupo de unidades meato-ureterais sem dilatação e resultado da medida de concordância/reprodutibilidade	54
Tabela 6 - Tabela cruzada do grau de refluxo entre os métodos no grupo de unidades meato-ureterais com dilatação e resultado da medida de concordância/reprodutibilidade	54
Tabela 7 - Tabela cruzada da presença de refluxo segundo urossonografia e a dilatação R e resultado da medida de concordância/reprodutibilidade e diagnósticas	56
Tabela 8 - Tabela cruzada da presença de refluxo segundo UCM e resultado da medida de concordância/reprodutibilidade e diagnósticas	56

RESUMO

Takahashi MS. *Avaliação do refluxo vesicoureteral com ultrassonografia com contraste, comparação com uretrocistografia miccional e retrógrada* [tese].

São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução e objetivos: estudar a urossonografia miccional como método diagnóstico para refluxo vesicoureteral quando comparada ao método “padrão-ouro”, a uretrocistografia miccional. **Métodos:** este é um estudo que se estendeu de janeiro de 2016 a dezembro de 2018, aprovado em comitê de ética. Pacientes pediátricos (<18 anos) encaminhados para realização de uretrocistografia miccional foram incluídos no estudo. Todo paciente com contraindicação a realização da uretrocistografia miccional ou que não consentisse em participar foi excluído. Todos os pacientes realizaram ultrassonografia modo-B habitual dos rins e vias urinárias. Após sondagem e esvaziamento vesical, a bexiga foi lentamente enchida com uma solução de contraste (SonoVue® 1,0 mL diluído em 500 mL de soro fisiológico 0,9%) para realização da urossonografia miccional. O diagnóstico de refluxo vesicoureteral era confirmado ao se caracterizar microbolhas nos ureteres ou pelves renais. Quando possível, eram realizados até três ciclos de enchimento / esvaziamento vesical a fim de se diagnosticar refluxo ativo. Após a urossonografia, os pacientes foram encaminhados para a uretrocistografia miccional (com o mesmo cateter vesical ainda posicionado). Um radiologista foi responsável por avaliar todas as urossonografias e um segundo radiologista foi responsável por avaliar todas as uretrocistografias miccionais, ambos cegos para os resultados um do outro. **Resultados:** um total de 41 pacientes com idade entre 1 mês e 16 anos realizaram a urossonografia miccional com um total de 85 unidades ureterais (2 pacientes com enxertos renais e 1 paciente com duplicação ureteral completa). A urossonografia demonstrou uma alta sensibilidade (92%) e especificidade (96%) quando comparada à uretrocistografia miccional para o diagnóstico de refluxo vesicoureteral. **Conclusão:** urossonografia miccional é um método

confiável e uma alternativa viável à uretrrocistografia miccional para o diagnóstico do refluxo vesicoureteral com as vantagens de não expor a criança a radiação ionizante e ser potencialmente mais acessível devido à maior disponibilidade de equipamento de ultrassom no Brasil.

Descritores: Refluxo vesicoureteral; Ultrassom; Fluoroscopia; Pediatria; Meios de contraste; Infecções urinárias.

ABSTRACT

Takahashi MS. *Voiding urossonography, a comparison with voiding cystourethrogram in the diagnosis of vesicoureteral reflux* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction and objective: compare the effectiveness of voiding urossonography for the diagnosis of vesicoureteral reflux with the current gold-standard, voiding cystourethrogram, in a large hospital in Brazil.

Methods: this began January 2016 and was finished December 2018, with ethical review board approval. Pediatric patients (<18 years) referred for voiding cystourethrogram were included in this study. Any patient with contraindication for the realization of voiding cystography or who did not consent with the study was excluded. All patients underwent first regular B mode ultrasound of the kidneys and bladder. Afterwards bladder catheterization and emptying were performed. The bladder was slowly filled with the contrast solution (Sonovue® 1,0 mL diluted in 500 mL of saline) and voiding urossonography was performed. Vesicoureteral reflux was diagnosed whenever microbubbles were visualized in the ureter or renal pelvis. When able patients underwent up to three voiding-filling cycles as to diagnose active reflux. Afterwards patients were referred to voiding cystourethrogram (with same bladder catheter still in place) and underwent regular exam. One radiologist reviewed every urossonography exams and another reviewed all cystourethrogram exams, with both being blind to the others' results.

Results: a total of 41 patients underwent voiding urossonography for a total of 85 kidney-ureter units (2 patients with transplant kidneys and 1 patient with complete ureteral duplication), with age ranging from 6 months to 16 years). Urossonography displayed a high sensibility (92%) and specificity (96%) when compared to voiding urossonography in the diagnosis of vesicoureteral reflux. Urossonography cost is estimated to be similar to voiding

urosonography. **Conclusions:** voiding urosonography is an effective and viable alternative for voiding cystourethrography in vesicoureteral reflux diagnosis, with the added advantages of not exposing the child to ionizing radiation and being potentially more accessible due to the higher availability of ultrasound equipment in Brazil.

Descriptors: Vesicoureteral reflux; Ultrasound; Fluoroscopy; Pediatrics; Contrast media; Urinary tract infections.

1 INTRODUÇÃO

A Infecção do trato urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas mais comuns da infância, com uma prevalência estimada entre 6-8% em bebês com febre ou crianças com sintomas urinários^{1,2}. Além disso, estima-se que a chance de recorrência do quadro de infecção urinária em crianças é de 30% após o primeiro episódio.

Devido à alta prevalência da ITU na população pediátrica, há um grande interesse em identificar os fatores que possam estar relacionados a um pior prognóstico nesses pacientes. Um melhor entendimento desses fatores, sobretudo aqueles passíveis de prevenção e/ou tratamento, pode ter um impacto significativo não só na morbimortalidade desses pacientes, mas também no sistema de saúde como um todo³.

O refluxo vesicoureteral (RVU) é definido como fluxo reverso de urina, da bexiga para os ureteres. Na sua forma primária é uma das alterações congênitas do trato urinário mais comuns, com uma prevalência estimada em 17% das crianças⁴. Historicamente, o RVU foi associado tanto à ITU como à recorrência da ITU e suas possíveis complicações como cicatrizes renais, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência renal⁵⁻⁸.

O RVU pode ser classificado como primário ou secundário. A teoria mais aceita sobre a etiologia do RVU primário é que ele seja decorrente de um trajeto intravesical curto do ureter distal (na junção ureterovesical) o que

levaria à perda do mecanismo de válvula, que normalmente impede o refluxo de urina para o trato urinário alto⁹. O RVU secundário ocorre em decorrência ao aumento patológico da pressão intravesical e/ou perda da anatomia habitual da bexiga, como em casos de válvula de uretra posterior ou bexiga neurogênica^{10,11}.

Avanços recentes têm questionado o real papel do RVU no desenvolvimento de lesão renal crônica, com estudos demonstrando que esse tipo de alteração pode estar mais relacionado a RVU de alto grau, enquanto que, quando presente em graus mais baixos, o RVU pode até ser autolimitado e não possuir relação com dano renal permanente¹²⁻¹⁵.

Mesmo com esses avanços, a indicação de quando e como fazer a investigação de RVU em crianças com ITU ainda é um tema controverso, não existindo um consenso entre os diversos painéis de especialistas^{16,17}. Há, no entanto, uma tendência a convergência de opiniões de que o diagnóstico do RVU é sim importante, mas apenas naqueles pacientes que potencialmente se beneficiarão do tratamento^{18,19}.

Atualmente, o método padrão-ouro para o diagnóstico do RVU é a ureterocistografia miccional (UCM), exame de radiografia contrastada na qual contraste iodado é administrado via sonda vesical para avaliar se há refluxo do conteúdo vesical para os ureteres. A necessidade de sondagem vesical e a utilização de radiação ionizante são os dois principais fatores que limitam a aplicação em larga escala desse método e uma das principais razões pela qual não é viável mensurar a real incidência do RVU na população geral^{20,21}. Por esse motivo, também o grande esforço em identificar exatamente quais

pacientes se beneficiariam do diagnóstico, de maneira a reduzir carga de radiação ionizante, as possíveis complicações relacionadas à sondagem vesical e o estresse emocional decorrente desse exame, além de onerar menos o sistema de saúde.

Existem vários tipos de tratamentos propostos para crianças com RVU, incluindo tratamento medicamentoso, endoscópico ou até mesmo cirurgia aberta. A indicação de tratamento é outro tema polêmico e, de uma forma geral, depende não só do grau do RVU, das particularidades de cada paciente, mas também do consenso a ser seguido.

Com a introdução do contraste de microbolhas, criou-se dentro da ultrassonografia uma nova área de interesse científico e que, com a constante melhoria tanto no próprio meio de contraste como nos equipamentos, tem crescido muito nas últimas décadas, ampliando ainda mais as aplicações do ultrassom (US)²².

Uma das novas aplicações descritas é a urossonografia miccional (USM) para o diagnóstico de RVU. A USM é um exame análogo a UCM no qual o contraste de microbolhas e o US são utilizados no lugar do meio de contraste iodado e radiografia respectivamente²³. Esse exame ainda requer que o paciente seja sondado, a fim de se injetar a solução de contraste de microbolhas na bexiga, mas não expõe o paciente à radiação ionizante. Esse novo método diagnóstico tem ganhado espaço em alguns centros especializados no tratamento pediátrico ao redor do mundo, com algumas publicações demonstrando uma excelente concordância com a UCM no diagnóstico de RVU²⁴⁻²⁷. Não foi encontrado na literatura, até o presente

momento, nenhum estudo realizado na população brasileira e, e isso, motivou o grupo a realizar a pesquisa do RVU em crianças utilizando a USM, comparando-a a à já estabelecida UCM.

2 OBJETIVO

Avaliar a sensibilidade e especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da urossonografia miccional no diagnóstico do refluxo vesicoureteral, quando comparada ao “padrão-ouro”, a uretrocistografia miccional na população pediátrica brasileira.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Ultrassom com contraste de microbolhas (CEUS)

3.1.1 Contexto histórico do CEUS

O desenvolvimento do contraste de microbolhas remonta às pesquisas de Shah e Gramiak²⁸, em 1968, que notaram o que, na época, chamaram de “nuvem de ecos” ao analisarem, por ultrassom, os efeitos da injeção de uma solução de soro fisiológico por um cateter intra-aórtico.

Pesquisas posteriores concluíram que esse efeito era decorrente da presença de pequenas bolhas de gás que eram injetadas junto com o soro fisiológico²⁹. Como o gás apresenta uma impedância acústica muito distinta do líquido, essas pequenas bolhas funcionavam como um contraste ultrassográfico *de facto*.

Inicialmente a maior limitação desse meio de contraste era a sua baixa estabilidade. As pequenas bolhas de gás tinham uma meia-vida muito curta quando injetadas de forma intravenosa e, por esse motivo, as pesquisas iniciais relacionadas ao contraste de microbolhas estavam voltadas ao aumento da sua estabilidade, o que levou ao desenvolvimento dos meios de contraste de primeira geração³⁰ que eram microbolhas de ar envolvidas por uma membrana rígida à base de albumina.

Essa primeira geração de contraste era mais estável do que as pequenas bolhas de gás, mas, devido ao seu tamanho, a alta difusibilidade do ar e a sua cápsula rígida, ela ainda não permitia uma avaliação adequada da circulação sistêmica uma vez que a maior parte do contraste era eliminada logo na primeira passagem pelos capilares pulmonares. Por esse motivo, a utilização desse tipo de meio de contraste se concentrou inicialmente na ecocardiografia, sobretudo na investigação de shunts cardíacos³¹.

A segunda geração do contraste de microbolhas foi desenvolvida justamente com o foco em produzir um meio de contraste ainda mais estável, com maior meia-vida, menor difusibilidade do gás e menor diâmetro das microbolhas, de tal forma que a barreira capilar pulmonar pudesse ser transposta sem perda significativa de efetividade e também que fosse mais conspícuo³². Esses contrastes de segunda-geração são compostos por microbolhas de dimensões da mesma ordem de grandeza de uma hemácia, envoltas por cápsulas mais complacentes e preenchidas por diferentes tipos de gases que apresentam um menor coeficiente de difusão. As pequenas dimensões dessas microbolhas tornam possível a passagem pelos capilares pulmonares, as cápsulas mais complacentes aumentam o sinal do contraste captado pelo equipamento de ultrassom e a redução do coeficiente de difusão aumenta a meia-vida, podendo persistir na circulação por até 10 minutos³³. Essa maior estabilidade do meio de contraste também pode ser apreciada quando o contraste é injetado intracavitário, como, por exemplo na bexiga, onde pode persistir ativo por até 30 minutos.

O perfil de segurança dos contrastes de microbolhas já foi amplamente estudado em pacientes adultos, com uma grande coorte de 23.188 pacientes submetidos a exames com injeção endovenosa, demonstrando apenas 29 casos de efeitos colaterais (nenhum fatal, três graves, três moderados e 23 leves)³⁴. Já para a aplicação endocavitária, que inclui a USM, o contraste de microbolhas apresenta um perfil de segurança ainda melhor, com um estudo retrospectivo de 4.313 exames em crianças, não constatando nenhuma reação adversa que pudesse ser relacionada exclusivamente ao uso do contraste³⁵. A excreção desse meio de contraste, quando administrado pela via endovenosa, é pulmonar. Quando injetado pela via uretral, não há absorção sistêmica do meio de contraste, sendo o mesmo eliminado pela urina.

3.1.2 Princípio e técnica do CEUS

O princípio de ação do contraste de microbolhas é oriundo de duas propriedades distintas:

1) Diferença da impedância acústica do gás em relação ao tecido: o gás no interior das microbolhas, por ter uma impedância acústica diferente em relação ao tecido, determina maior espalhamento das ondas acústicas, levando a um aumento do sinal gerado e captado pelo equipamento de ultrassom³⁶.

2) Compressibilidade da microbolha: quando submetidas a ondas sonoras, uma das respostas das microbolhas de gás é a oscilação no seu diâmetro, que expande durante a fase de rarefação e contrai durante a fase de pressão da onda sonora. Essa resposta é muito mais acentuada do que a

oscilação do tecido ou líquido adjacente, além de ser assimétrica, com a sua expansão maior que a sua contração. Por coincidência, a frequência de ressonância das microbolhas utilizadas na prática clínica está dentro da frequência tipicamente utilizada nos equipamentos de ultrassom, entre 1 MHz e 10 MHz. Essa diferença na resposta produzida entre o meio de contraste e a tecido permite com que o sinal dos dois seja segregado pelo equipamento de ultrassom³⁶.

Atualmente a técnica ultrassonográfica mais comum na utilização do contraste de microbolhas é conhecida como harmônica de pulso invertido³⁷. Nessa técnica, cada linha de emissão de onda do transdutor emite sequencialmente dois pulsos, o primeiro sendo um pulso normal e o segundo uma réplica invertida do primeiro. Como resultado, todos os elementos que apresentam resposta linear ao ultrassom geram ondas simetricamente invertidas. Já os elementos que apresentam resposta não linear geram ondas assimétricas. O equipamento, então, soma a resposta à das duas ondas (pulso normal e pulso invertido), sendo assim o sinal gerado por elementos de resposta linear é anulado, enquanto o sinal gerado por elementos de resposta não linear é conservado (Figura 1). Como os tecidos biológicos apresentam uma resposta predominantemente linear ao ultrassom, e o contraste de microbolhas apresenta uma resposta não linear, é possível gerar imagens nas quais o sinal é oriundo prioritariamente do meio de contraste.

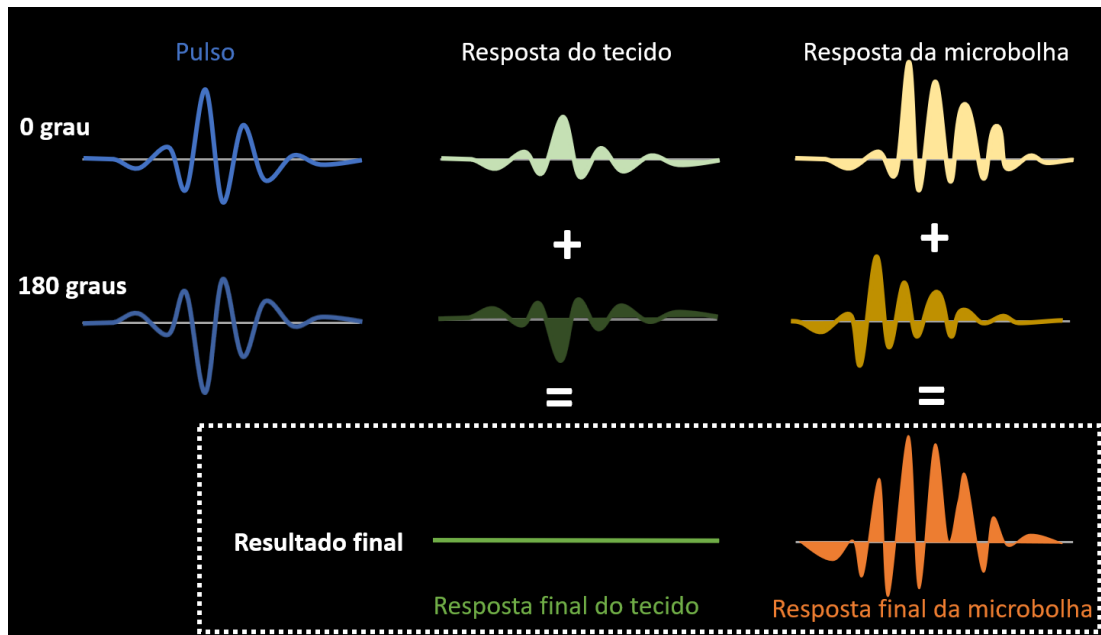


Figura 1 - Esquema demonstrando como a diferença de resposta ao ultrassom entre o tecido e a microbolha pode ser utilizado para suprimir o sinal do tecido que não tem contraste

Um ponto importante da técnica de ultrassom com contraste de microbolhas é que a resposta das microbolhas ao ultrassom também depende do índice mecânico (IM). O IM é calculado pela relação entre o pico de pressão negativa dividido pela raiz quadrada da frequência central do feixe de ultrassom. Ele é uma forma utilizada para representar os possíveis efeitos biológicos relacionados ao feixe de ultrassom e, de uma forma geral, quanto maior o índice mecânico maior o stress tecidual relacionado a esse feixe de ultrassom.

Ao realizar um ultrassom com contraste com a técnica de harmônica de pulso invertido é importante manter um IM baixo (menor que 0,1) por dois motivos:

1. IM altos geram maior estresse sobre as microbolhas levando a um rompimento prematuro e reduzindo a meia-vida do contraste.

2. IM baixos produzem uma melhor relação sinal-ruído na técnica harmônica de pulso invertido, visto que as microbolhas apresentam um alto sinal mesmo com IM baixos enquanto o tecido, de uma forma geral, apresenta um sinal maior quanto maior o IM.

Ao longo da última década, observou-se um avanço significativo no desenvolvimento de aplicações específicas nos aparelhos de ultrassom para a realização do exame com contraste. Atualmente existe, nesses aparelhos, um modo de visualização chamado “contraste específico”, que já tem os parâmetros adequados pré-definidos para realização do exame com contraste.

Nesse modo “contraste específico”, o aparelho já faz automaticamente o filtro da origem do sinal, sendo que apenas a resposta não linear é utilizada para compor a imagem. Com isso as imagens geradas são fortemente baseadas no sinal oriundo do próprio contraste de microbolhas, sendo que o sinal do tecido não contrastado tende a ser completamente suprimido (Figura 2).

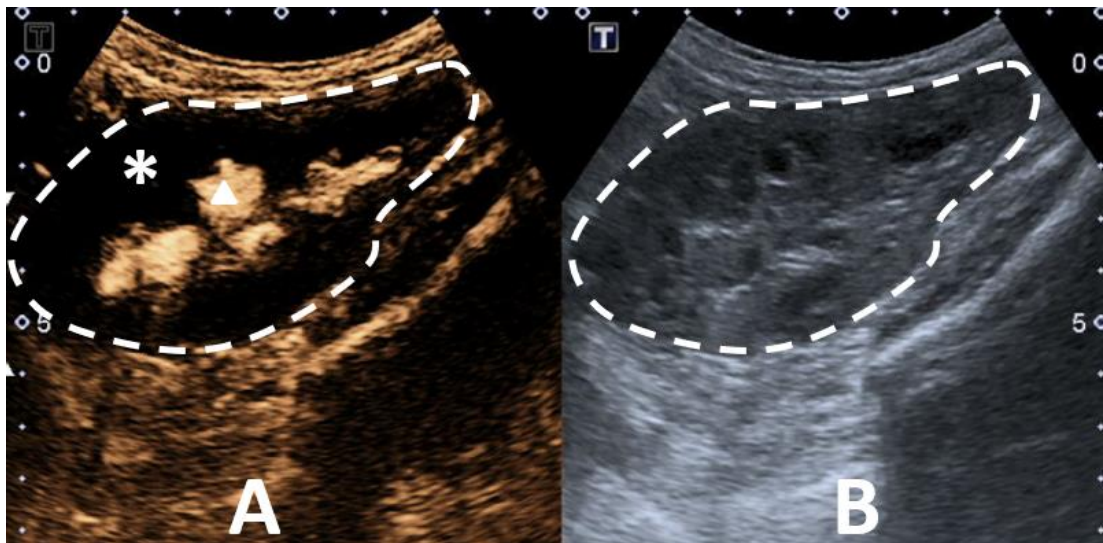


Figura 2 - Exame de urossonografia com tela dividida. A) Modo contraste específico utilizando a técnica harmônica de pulso invertido. O contraste no interior do sistema pielocalicinal apresenta-se hiperecogênico (triângulo branco). O sinal oriundo do parênquima renal (asterisco branco) está ausente devido ao cancelamento das ondas, semelhante a uma subtração da imagem. O contorno renal está delimitado pela linha branca tracejada. B) Modo-B convencional simultâneo, permitindo avaliação da anatomia renal. Linha branca tracejada representando o contorno renal

Ainda assim, como a visualização apenas do modo contraste específico pode ser pouco intuitiva e gerar dúvidas sobretudo na avaliação da anatomia local, os equipamentos permitem a visão simultânea, em tela dividida, da mesma imagem com e sem a supressão do sinal das regiões sem contraste (Figura 2), tornando possível tanto a interpretação anatômica quanto a interpretação do contraste possível ao mesmo tempo.

3.2 Refluxo vesicoureteral

3.2.1 Importância epidemiológica do refluxo vesicoureteral

O refluxo vesicoureteral (RVU) é definido pelo fluxo reverso de urina, da bexiga em direção aos ureteres e rins.

Não se conhece a real prevalência do RVU em crianças, visto que a maioria dos estudos relacionados a essa alteração estão relacionadas ou a pacientes com histórico de ITU ou dilatação do sistema coletor (pré-natal ou pós-natal). Uma metanálise realizada em 2000 por Sargent⁴, que avaliou mais de 250 artigos científicos chegou a uma prevalência estimada em 31% em crianças com histórico de ITU e 17% em crianças com indicações outras que não ITU para realizarem UCM.

Historicamente, o RVU foi associado tanto à recorrência de ITU como também a um aumento no risco de injúrias renais progressivas que poderiam levar a cicatrizes renais, perda irreversível da função renal e hipertensão arterial sistêmica⁵⁻⁸. Nas últimas décadas, a relação de causalidade entre o RVU e o surgimento de cicatrizes renais com deterioração da função renal no paciente com ITU tem sido muito debatida, com estudos demonstrando resultados, por vezes, discordantes³⁸⁻⁴⁰. Apesar dessa controvérsia, há uma maior preocupação nos casos de RVU de alto grau, já que esses apresentam uma maior relação com cicatrizes renais e uma menor taxa de resolução espontânea^{41,42}.

Atualmente não existe um consenso universal sobre quando realizar a investigação de RVU em crianças, mas a recomendação é mais restrita do que era há algumas décadas. De uma maneira geral, as indicações incluem: infecções urinárias recorrentes ou atípicas e infecções urinárias associadas

a anomalias congênitas do trato urinário diagnosticadas em exame de ultrassom¹⁷. O racional por trás dessas restrições é de que talvez essas populações específicas sejam as que mais se beneficiem do diagnóstico e consequente tratamento do RVU, resguardando os demais pacientes da exposição à radiação ionizante e sondagem vesical relacionada a UCM¹⁶⁻¹⁸.

3.2.2 Contexto histórico do refluxo vesicoureteral

A junção ureterovesical é responsável pelo mecanismo de válvula que impede o RVU. Muitos autores colocam o túnel submucoso do ureter distal, no seu trajeto intravesical, como responsável pelo mecanismo antirrefluxo⁹, de tal forma que, com o simples aumento da pressão intravesical, há obliteração dessa junção ureterovesical, impedindo a passagem de urina. Para esses autores, o refluxo vesicoureteral primário ocorre principalmente quando esse túnel submucoso do ureter distal é curto, levando a uma válvula disfuncional e que permite o refluxo de urina para os ureteres e rins. Recentemente, no entanto, alguns estudos têm questionado a real importância do comprimento do túnel submucoso na função de válvula da junção ureterovesical, levantando a hipótese de que o mecanismo de válvula esteja também relacionado à disposição das fibras musculares e inervação da região da junção ureterovesical⁴³.

O RVU secundário ocorre quando há uma causa que leva a um aumento patológico da pressão intravesical e/ou perda da sua estrutura anatômica normal, como, por exemplo, em pacientes com válvula de uretra posterior ou bexiga neurogênica.

A noção da existência desse mecanismo de válvula que impede o RVU não é nova e remonta aos experimentos de Galeno e Asclepiades em animais no século II. No final do século XIX e início do século XX, com os avanços nas técnicas cirúrgicas e a maior disponibilidade dos aparelhos de radiografia houve uma crescente discussão científica a respeito da fisiopatologia e importância clínica do RVU, sobretudo em pacientes submetidos a cirurgias de reimplantação ureteral, em acompanhamento por bexiga neurogênica (esses geralmente relacionados a traumas raquimedulares) e em crianças com ITUs de repetição⁴⁴⁻⁴⁶. Já nessa época, a cistografia, que consistia em uma radiografia simples após a injeção do meio de contraste iodado dentro da bexiga, era utilizada como técnica para avaliação radiológica do RVU.

Por muitos anos, o RVU foi tido como um fator de risco para nefropatia crônica relacionada a ITU⁴⁶ e o reimplante ureteral era considerado o tratamento padrão para crianças que, após o diagnóstico de ITU, também eram diagnosticadas com RVU. Esse paradigma mudou quando, em 1977, Edwards e colegas publicaram um estudo demonstrando a resolução espontânea do RVU em crianças que fizeram uso contínuo de antibioticoprofilaxia para ITU ao invés do tratamento cirúrgico padrão⁴⁷. Outros autores também acharam resultados concordantes em estudos subsequentes, reforçando a ideia de que, com manejo clínico, esses pacientes poderiam ser acompanhados até haver resolução do RVU ou uma indicação mais precisa para a abordagem cirúrgica.

No entanto, assim como a noção do tratamento cirúrgico para todos os pacientes diagnosticados com RVU foi questionada, a ideia de que todos os pacientes com RVU precisam necessariamente de algum tipo de tratamento, seja ele cirúrgico ou medicamentoso, também o foi. Esse debate levou ao surgimento, ao longo das últimas décadas, de muitos ensaios clínicos comparando os vários tipos de tratamento para RVU entre si e com o tratamento expectante⁴⁸⁻⁵². Infelizmente, nenhum desses trabalhos teve um impacto suficiente na comunidade para conseguir estratificar de forma definitiva quais pacientes teriam benefício com investigação e tratamento do RVU^{16,17,39}. Como consequência dessas divergências, os consensos de especialistas têm, de uma maneira geral, convergido para ideia de que cada caso deva ser analisado de forma individual, pesando-se os riscos e benefícios, não só do tratamento do RVU, mas como também de toda a cadeia propedêutica que leva ao seu diagnóstico, conseqüentemente, restringindo a indicação de investigação do RVU.

Toda essa discussão e controvérsias, no entanto, reforçam a necessidade da busca de métodos diagnósticos para o RVU eficazes, porém menos invasivos, de forma a permitir um melhor entendimento dessa patologia e de suas conseqüências.

3.3 Métodos diagnósticos para o refluxo vesicoureteral

3.3.1 Uretrocistografia miccional

Desde muitas décadas até os dias de hoje, a UCM é considerada o método de escolha para o diagnóstico do RVU em crianças⁵³. Por ser considerada historicamente o exame padrão ouro no diagnóstico do RVU, não existem estudos robustos que determinam a acurácia e valores preditivos da UCM. Assim sendo, todos os novos métodos para o diagnóstico de RVU tendem a ser comparados aos resultados da UCM, o que pode gerar algumas limitações especialmente se esse novo método porventura apresentar um perfil diagnóstico melhor que a UCM.

A UCM consiste na injeção do meio de contraste iodado na bexiga, geralmente através de uma sonda vesical de alívio. Com o equipamento de fluoroscopia, avalia-se se há refluxo do meio de contraste da bexiga para os ureteres, confirmando-se, assim, o diagnóstico de RVU⁵⁴.

Como o RVU é uma alteração dinâmica e possivelmente intermitente, a avaliação de mais do que um ciclo de micção/enchimento já foi estabelecida como uma técnica que melhora a acurácia da UCM. A literatura sugere que sejam realizados três ciclos de micção/enchimento e que, com isso, cerca de 20% dos casos que seriam considerados negativos apresentarão, pelo menos, um episódio de RVU⁵⁵, cabendo aqui ressaltar que esse fenômeno é mais comum em RVU de baixo grau. Além disso, recentemente alguns estudos têm procurado outras particularidades no estudo de RVU que possam predizer melhor o desfecho dos pacientes com ITU^{56,57}.

Além do diagnóstico, a UCM permite também classificar o RVU. A escala mais aceita é a proposta pelo *International Reflux Study Comitee* (IRSC)⁵⁸, que divide o refluxo em 5 graus, conforme a Figura 3. A importância dessa classificação está no fato de que muitos estudos demonstrarem que o grau do refluxo pode ser um dos vários fatores associados a um pior prognóstico nos pacientes com ITU. Há, de maneira geral, uma preocupação maior com consequências como cicatrizes renais, perda de função e hipertensão em pacientes que apresentam graus mais elevados de RVU enquanto que graus mais baixos de RVU podem ser assintomáticos e até mesmo ter resolução espontânea.

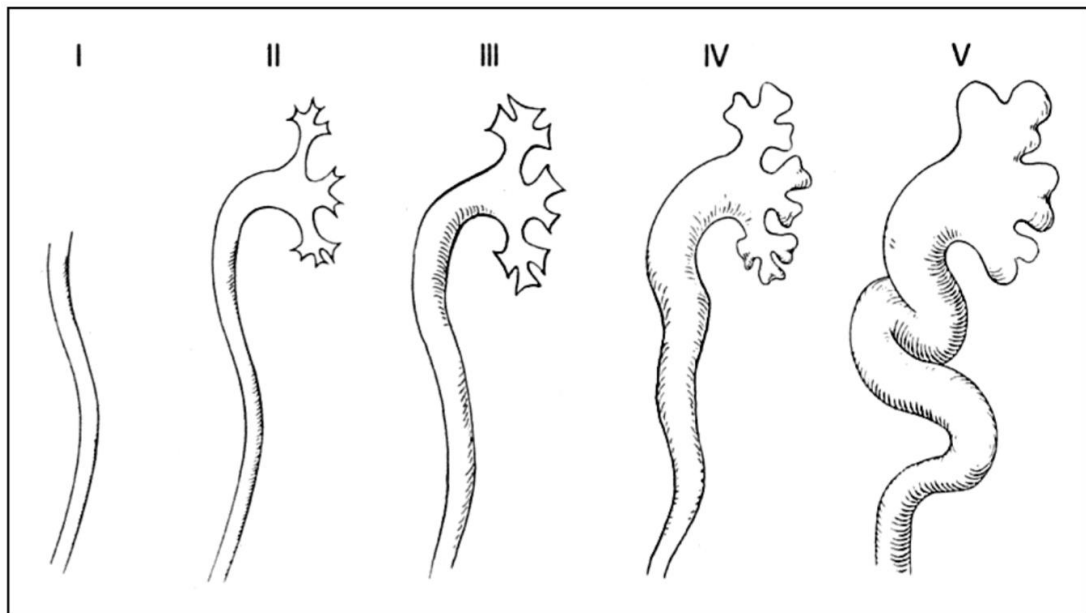


Figura 3 - Classificação do RVU de acordo com a *International Reflux Study Comitee*⁵⁸

- Grau I: refluxo não atinge a pelve renal; contrastação do ureter não dilatado.

- Grau II: refluxo atinge a pelve renal, sem dilatação do sistema coletor; fôrnices normais.
- Grau III: dilatação leve a moderada do ureter, pelve renal e cálices ureterais com mínimo baqueteamento dos cálices.
- Grau IV: dilatação moderada e tortuosidade do ureter com dilatação moderada da pelve renal e dos cálices; impressões das papilas ainda visíveis.
- Grau V: grande dilatação do ureter, pelve e cálices renais com perda das impressões papilares e presença de tortuosidade ureteral acentuada (dólico-megaureter); refluxo intraparenquimatoso.

As principais limitações da UCM na avaliação do RVU estão relacionadas à exposição da criança à radiação ionizante, a necessidade de sondagem vesical e a disponibilidade do equipamento de fluoroscopia. Os dois primeiros pontos são frequentemente tratados nos consensos como fatores limitantes de aplicação da UCM, enquanto o último, apesar de raramente discutido nesses consensos, pode limitar o acesso do paciente ao exame, já que esse tipo de equipamento tem disponibilidade restrita.

A radiação ionizante é uma preocupação constante na prática pediátrica por conta dos possíveis riscos carcinogênicos relacionados à exposição em exames de imagem. O princípio ALARA (do inglês *As Low As Reasonably Achievable*) surgiu como uma maneira de conscientizar os trabalhadores da área da saúde da necessidade de sempre que exequível realizar exames com a menor dose de radiação possível, desde que isso

não afete a qualidade diagnóstica do método⁵⁹. Existem, de maneira geral, dois fatores que influenciam a dose de radiação ionizante de um exame de UCM. O primeiro são parâmetros da técnica, que devem ser ajustados com base no biotipo de cada paciente e que, portanto, podem ser mais facilmente controlados com protocolos institucionais. O segundo é o tempo de escopia e número de imagens adquiridas, que varia muito de acordo com o operador do exame, sendo que operadores mais experientes tendem a realizar exames com uma dose muito menor do que operadores pouco experientes⁶⁰. Essa grande variação acaba limitando a quantificação em termos populacionais da dose de radiação relacionada a UCM.

3.3.2 Cistocintilografia direta

A cistocintilografia direta (CD) é um exame análogo à UCM, no qual o radiofármaco (geralmente tecnécio-99m) é injetado na bexiga através de uma sonda vesical. O Paciente, então, é posicionado na câmara gama onde é avaliado de forma contínua o enchimento vesical, esvaziamento vesical e possível RVU.

A CD já está estabelecida como uma alternativa viável à UCM no diagnóstico do RVU, com acurácia muito semelhante à UCM quando considerado apenas o diagnóstico ou não do RVU^{61,62}.

As duas principais vantagens da CD sobre a UCM são:

- a) Menor dose total de radiação, não sendo necessária a avaliação intermitente do aparelho urinário a fim de limitar a exposição à radiação.

- b) Possibilidade de avaliação contínua, durante todo o procedimento, do sistema coletor, de modo a reduzir a chance de que um refluxo intermitente não seja documentado.

A CD, no entanto, apresenta pior resolução espacial, com caracterização anatômica da bexiga e ureteres prejudicados, o que limita inclusive a classificação do RVU, que na CD conta com apenas 3 graus ao invés dos 5 na UCM⁶³. Além disso, é um exame muito menos disponível geralmente atrelado a centros diagnósticos de maior complexidade.

3.3.3 Cistocintilografia indireta

A Cistocintilografia indireta difere da CD e da UCM uma vez que o radiofármaco (geralmente tecnécio-99m) é injetado por via endovenosa, sem, portanto, a necessidade da sondagem vesical. Além disso, a dose de radiação é, de uma maneira geral, menor em relação à UCM.

Após a injeção do radiofármaco, a avaliação dinâmica dos rins permite a construção de um gráfico tempo x atividade do material radioativo. A curva esperada é que após a concentração renal haja um decaimento progressivo da atividade do radiofármaco nos rins e qualquer pico súbito da atividade nos rins é atribuída ao RVU.

A grande desvantagem da CI é a sua baixa sensibilidade no diagnóstico do RVU, que varia entre 22% e 51% quando comparada à UCM⁶⁴, sendo um método geralmente restrito a pacientes nos quais o cateterismo vesical não é possível⁶⁵.

3.3.4 Ultrassonografia

Por ser um exame de baixo custo, acessível e inócuo, a US é geralmente utilizada como exame inicial na avaliação da criança com ITU.

Até o momento não há nenhum método de ultrassonografia sem contraste, modo-b ou Doppler, que tenha se consagrado como uma alternativa viável para o diagnóstico do RVU. De uma maneira geral, os estudos sobre esse tipo de abordagem são de acurácia diminuta, com diferenças técnicas muito grandes entre si. Alguns exemplos incluem avaliação do padrão espectral do jato ureteral, mensuração do ângulo do jato ureteral ao Doppler colorido, mensuração dinâmica do calibre do ureter distal ou mensuração do comprimento do trajeto submucoso do ureter⁶⁶⁻⁶⁸.

O US, portanto, não é atualmente utilizado como um método diagnóstico para o RVU, mas, sim, como um meio para se identificar pacientes nos quais a ITU possa ter sido um evento sentinela para alterações mais complexas do aparelho urinário, como, por exemplo, malformações congênitas e que, portanto, têm um risco aumentado de desenvolverem complicações relacionadas à ITU.

3.3.5 Urossonografia miccional

A urossonografia miccional (USM) é um exame análogo à UCM, no qual o contraste de microbolhas é injetado através de uma sonda vesical. É, então, realizada a avaliação do aparelho urinário no modo “contraste-específico” do ultrassom a fim de avaliar se há ou não refluxo do contraste de microbolhas para os ureteres e pelve renal.

A USM foi descrita pela primeira vez em 1994 quando Kaneko *et al.*⁶⁹ relataram o uso de um meio de contraste que consistia em uma solução de pequenas bolhas de gás revestidas por uma base de albumina para o diagnóstico de RVU. O estudo seminal de dos autores promoveu outras pesquisas na época sobre o tema, mas, infelizmente, essa técnica ainda era muito limitada devido à curta meia-vida desse tipo de contraste.

No final da década de 1990, com o advento de meios de contraste mais estáveis, a aplicação da técnica de urossonografia miccional começou a ganhar mais tração, com estudos demonstrando uma concordância com a UCM para o diagnóstico RVU acima de 90% com esses contrastes de primeira geração⁷⁰.

Atualmente, considerando-se a utilização dos contrastes de segunda geração, a performance da USM atingiu patamares muito semelhantes aos da UCM no diagnóstico de RVU, com alguns estudos demonstrando acurácia até maior que a UCM, mas, ainda assim, por ser um método distinto, possui algumas particularidades.

A USM tem três pontos de vantagem sobre a UCM no diagnóstico do RVU:

- a) Dispensa a utilização da radiação ionizante.
- b) Maior disponibilidade do que a UCM: apesar de ser necessário um aparelho de ponta com software de modo contraste específico instalado, no Brasil a disponibilidade desse tipo de equipamento é muito maior do que a de equipamentos de fluoroscopia, podendo ser realizado inclusive à beira-leito, caso haja necessidade.

- c) Permite a avaliação concomitante do RVU com avaliação anatômica do trato urinário: embora a UCM tenha uma excelente resolução espacial, a avaliação das estruturas anatômicas é limitada onde há presença do meio de contraste iodado. Diferentemente, a avaliação por USM permite ser concomitante tanto de áreas com contraste como de áreas sem contraste, na forma de US modo-B regular.

A USM, no entanto, ainda apresenta suas limitações:

- a) A avaliação do trato urinário deve ser realizada em uma região por vez: diferente da UCM, onde é possível se avaliar de forma concomitante praticamente toda a região do trato urinário, na USM é necessário que o operador avalie de forma transitória cada uma das áreas de interesse.
- b) Familiaridade do método: como a UCM já está estabelecida como o padrão ouro para o diagnóstico de RVU, muitos médicos especialistas, como nefrologistas e urologistas, já estão habituados à interpretação das imagens de UCM, sendo que, em muitos centros hospitalares, os próprios urologistas são responsáveis pela realização da UCM. As imagens da USM não são tão intuitivas quanto as da UCM e essa diferença técnica pode ser uma barreira para a difusão do método.
- c) Sondagem vesical: a USM ainda requer a sondagem vesical, que pode ser um evento traumatizante tanto para os pacientes quanto para os pais.

- d) Necessidade de equipamento de US de ponta com software para contraste instalado.

Em uma revisão recente de 2019, Chua *et al.*⁷¹ realizaram uma metanálise sobre a acurácia da USM com meio de contraste de segunda geração no diagnóstico do RVU considerando-se como verdade absoluta o resultado da UCM. Nesse estudo, foram incluídas 12 publicações distintas somando 1.917 unidades ureterais que revelaram um excelente perfil de acurácia, quando agrupados, com uma sensibilidade de 90,43% e especificidade de 92,82%.

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo prospectivo de acurácia, realizado no Serviço de Ultrassonografia e de Radiologia do Departamento de Radiologia e Oncologia, em colaboração com a Unidade de Uropediatria, Divisão de Urologia, Departamento de Cirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de 2016 a 2018.

Os pacientes incluídos no estudo foram todos selecionados dentre aqueles encaminhados ao Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InRad-HCFMUSP) a fim de realizar a UCM para investigação de RVU.

Uma vez incluídos no estudo, os pacientes foram levados à sala de ultrassom para realização da ultrassonografia modo-B habitual dos rins e vias urinárias. Após a realização dessa etapa do exame, foi executada a sondagem vesical na própria sala de US, dando-se seguimento à parte do contraste da USM ainda na mesma sala. O diagnóstico e a graduação do RVU (classificação análoga à da IRRS) foram sempre definidas ao fim do exame de USM e todos os exames foram realizados pelo mesmo observador (MST).

Terminada a USM, os pacientes foram encaminhados, na própria maca, para a sala de fluoroscopia, com a sonda vesical ainda fixada, para realização da UCM miccional de forma habitual. Todas as UCMs foram avaliadas pelo mesmo observador (MGIY), que não teve acesso prévio aos resultados das USMs.

O fluxograma do manejo do paciente está ilustrado na Figura 4.

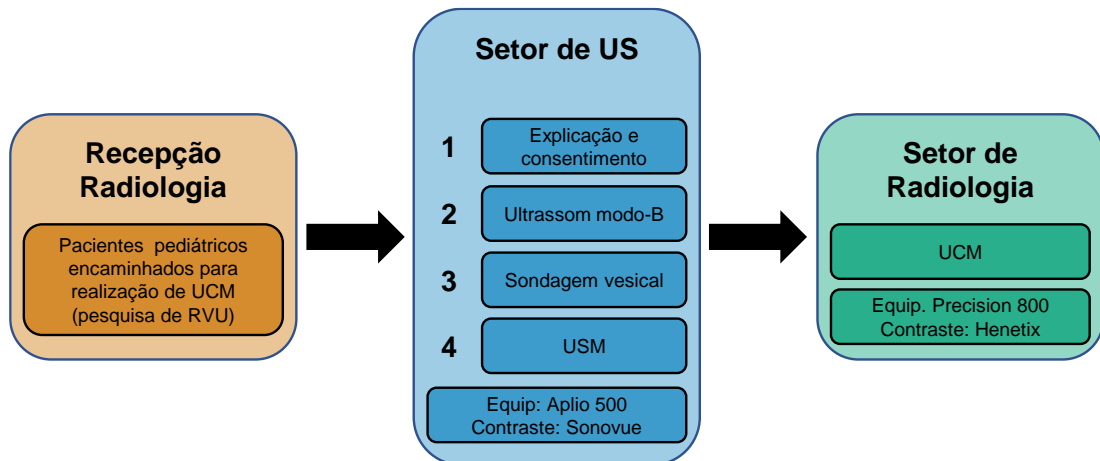


Figura 4 - Diagrama do fluxo do paciente dentro do estudo

4.1 Casuística

Os pacientes pediátricos que eram encaminhados para a realização da UCM no InRad-HCMFUSP foram candidatos à inclusão no estudo, não havendo restrição quanto à origem do encaminhamento.

Antes da inclusão no estudo, os indivíduos e seus responsáveis legais foram entrevistados, tendo suas dúvidas sanadas e informados sobre a participação voluntária no estudo pelo pesquisador responsável, sendo, ao fim da entrevista, solicitadas as assinaturas do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e do termo de assentimento (TA) (Anexos A e B). Uma fração dos participantes apresentava alguma contraindicação à realização do exame de UCM, como exame de urina alterado ou vigência de infecção urinária e foram excluídos ($n = 8$) (Figura 4).

Os parâmetros ultrassonográficos ao modo-B e contraste específico, bem como a avaliação pela UCM foram obtidos em todos os indivíduos incluídos nessa pesquisa.

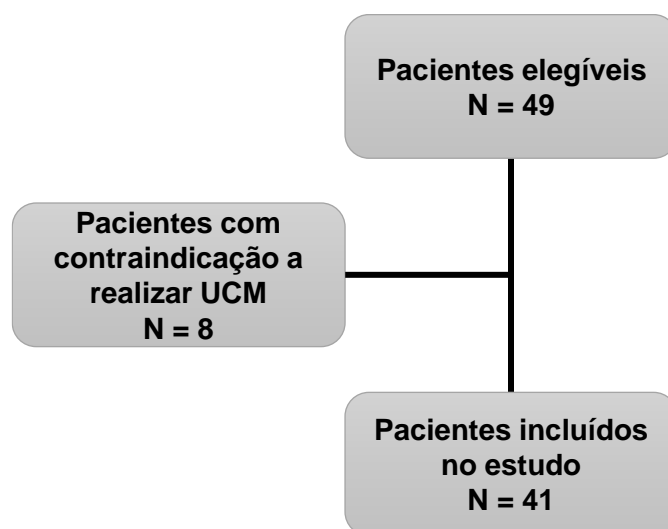


Figura 5 - Diagrama da seleção dos participantes para o estudo

4.1.1 Critérios de elegibilidade

a) Inclusão

Foram candidatos à inclusão todos os pacientes de ambos os sexos, com idade entre 0 e 18 anos, encaminhados ao setor de radiologia do InRad-HCFMUSP para realização de UCM para investigação de RVU.

b) Exclusão

Foram excluídos do estudo qualquer paciente inapto pelos critérios de segurança institucionais a realização da UCM, que são:

- Não estar em vigência de infecção do trato urinário.
- Exame de urina tipo 1 sem leucocitúria e urocultura recente normal (menos de duas semanas).

- Carta de ciência dos riscos tanto do paciente quanto do médico solicitante nos casos em que os exames de urina tipo 1 e/ou urocultura estivessem alterados.
- Alergia ao iodo.

4.2 Estudo ultrassonográfico

O estudo ultrassonográfico foi, em todos os pacientes, o primeiro a ser realizado de acordo com o fluxograma da avaliação radiológica (Figura 4). Todos os exames foram realizados pelo mesmo investigador, com experiência de 2 anos, que também é o investigador principal do estudo, no InRad-HCFMUSP.

4.2.1 Equipamento

Os exames de US foram realizados utilizando-se um único equipamento, modelo Aplio 500[®] da marca Toshiba[®] (Tóquio, Japão), com transdutores convexo (1,9-6,0 MHz) e linear (4,8-12,0MHz) e com software de modo “contraste específico” instalado.

O contraste de microbolhas utilizado para os exames de USM foi o SonoVue[®] da Bracco[®] (Milão, Itália).

4.2.2 Técnica do exame

As imagens ultrassonográficas dos rins e vias urinárias de cada um dos pacientes incluídos nessa pesquisa foram realizadas na seguinte ordem: US modo-B, urossonografia no modo contraste específico antes da administração intravesical do meio de contraste e urossonografia no modo contraste específico durante e após a administração intravesical do meio de contraste.

O estudo ultrassonográfico foi realizado com o paciente em decúbito dorsal, na maior parte do tempo, podendo, eventualmente, haver necessidade de posicionar o paciente em decúbito lateral direito ou esquerdo para melhorar a janela acústica.

O estudo de uretrocistografia miccional foi sempre realizado após o exame de ultrassom, com a mesma sonda vesical.

4.2.3 Documentação do exame

As imagens e vídeos adquiridos foram documentados em meio digital e enviados para o *Picture Archive and Communication System* (PACS) e uma cópia foi gravada em dispositivo de armazenamento externo criptografado (hard-drive externo).

4.2.4 Modo-B (Brilho)

Foi realizada a análise habitual dos rins e vias urinárias, sempre que possível, com o paciente com a bexiga cheia.

Cada rim foi avaliado de forma individual quanto à maior dimensão longitudinal e espessura do parênquima renal, considerando-se a menor espessura no corte longitudinal. A ecogenicidade do parênquima renal foi classificada em hipoecogênica, isoecogênica ou hiperecogênica. A ecotextura foi classificada em habitual, heterogênea, com presença de cistos ou calcificações.

Foi avaliada também a presença de dilatação do sistema coletor. Para o a região pielocalicinal, foi utilizada tanto a classificação subjetiva proposta pela SFU⁷² na escala de 0-4 como (Figura 6) também a medida do maior diâmetro anteroposterior da pelve renal na sua porção intra-renal. A dilatação ureteral foi avaliada medindo-se o maior calibre do ureter na sua porção distal.



Figura 6 - Esquema de classificação de acordo com a *Society of Fetal Urology*⁷²

A bexiga foi avaliada quanto ao volume, espessura da parede e à morfologia da parede, essa última classificada em lisa, trabeculada fina ou irregular.

4.2.5 Preparo do paciente antes do Modo Contraste Específico

Terminado o exame modo-B foi realizado o preparo do paciente para o modo contraste específico. Esse preparo consiste em 6 etapas:

- A) Esvaziamento vesical espontâneo: foi oferecido aos pacientes possibilidade de irem ao banheiro para urinar e esvaziar a bexiga.
- B) Preparo da solução de contraste: a solução foi preparada diluindo-se 1 mL do contraste de microbolhas (SonoVue) em 500 mL de soro fisiológico 0,9%. A diluição foi realizada na própria embalagem plástica do soro, que foi, então, gentilmente homogeneizada manualmente e posicionada em um suporte a uma altura de cerca de 90 cm da mesa do paciente.
- C) Preparo do equipo: o equipo foi acoplado à embalagem com a solução de contraste e aberto até a solução preencher toda a linha do equipo. Caso haja ar na linha do equipo, ele é deslocado para dentro da bexiga quando o circuito é aberto, podendo gerar artefatos que impedem a avaliação da bexiga e dos meatos ureterais. Isso é evitado ao se preencher a linha com a solução de contraste antes de conectá-la à sonda vesical.
- D) Posicionamento de pelo menos três lençóis embaixo do paciente para absorver a urina/contraste gerando-lhe menor desconforto.
- E) Sondagem vesical: foi, então, explicado ao paciente e aos responsáveis que seria realizada a passagem da sonda vesical. O procedimento foi sempre realizado após higienização cuidadosa da região genital e com material estéril. Após a confirmação da

posição da sonda pelo extravasamento de urina, a mesma foi fixada com fita adesiva ao paciente para minimizar o risco de tração e perda da sonda.

- F) Cálculo da capacidade vesical (CV) esperada para a idade em mililitros:
- a. Para crianças menores que 2 anos: $CV = \text{peso em quilos} \times 7$
(em geral para lactentes).
 - b. Para crianças entre 2-14 anos: $CV = [(idade \text{ em anos} + 2) \times 30]$.
 - c. Para crianças acima de 14 anos: $CV = 500 \text{ mL}$.

4.2.6 Modo contraste específico

A análise no modo contraste específico foi realizada em dois momentos, o primeiro, antes do início da infusão da solução de contraste via sonda vesical e o segundo, durante e após a infusão da solução de contraste via sonda vesical.

Durante todos os exames, deu-se preferência à utilização do modo contraste em tela dividida, com o aparelho exibindo, lado a lado e de forma simultânea, tanto a imagem no modo contraste específico quanto no modo-B. A utilização do recurso de tela dividida é fundamental visto que no modo contraste-específico a delimitação das estruturas anatômica é muito prejudicada, o que é prontamente sanado com uso concomitante da imagem no modo-B.

O primeiro momento do exame no modo contraste específico foi utilizado para dois fins:

- A) Ajuste fino do aparelho: verificou-se que o índice mecânico (IM) estivesse abaixo de 0,1 e que a posição do foco fosse a mais profunda possível a fim de evitar o rompimento precoce das microbolhas ao interagirem com o feixe de ultrassom. Também se adequou o ganho do aparelho ao modo contraste específico.
- B) Avaliação e documentação da bexiga e rins no modo contraste específico: a avaliação no modo contraste específico, antes da administração do meio de contraste, é importante para se identificar áreas que possam ser espontaneamente hiperecogênicas nesse modo, simulando a presença de contraste, o que pode levar a um diagnóstico falso positivo (Figura 7).

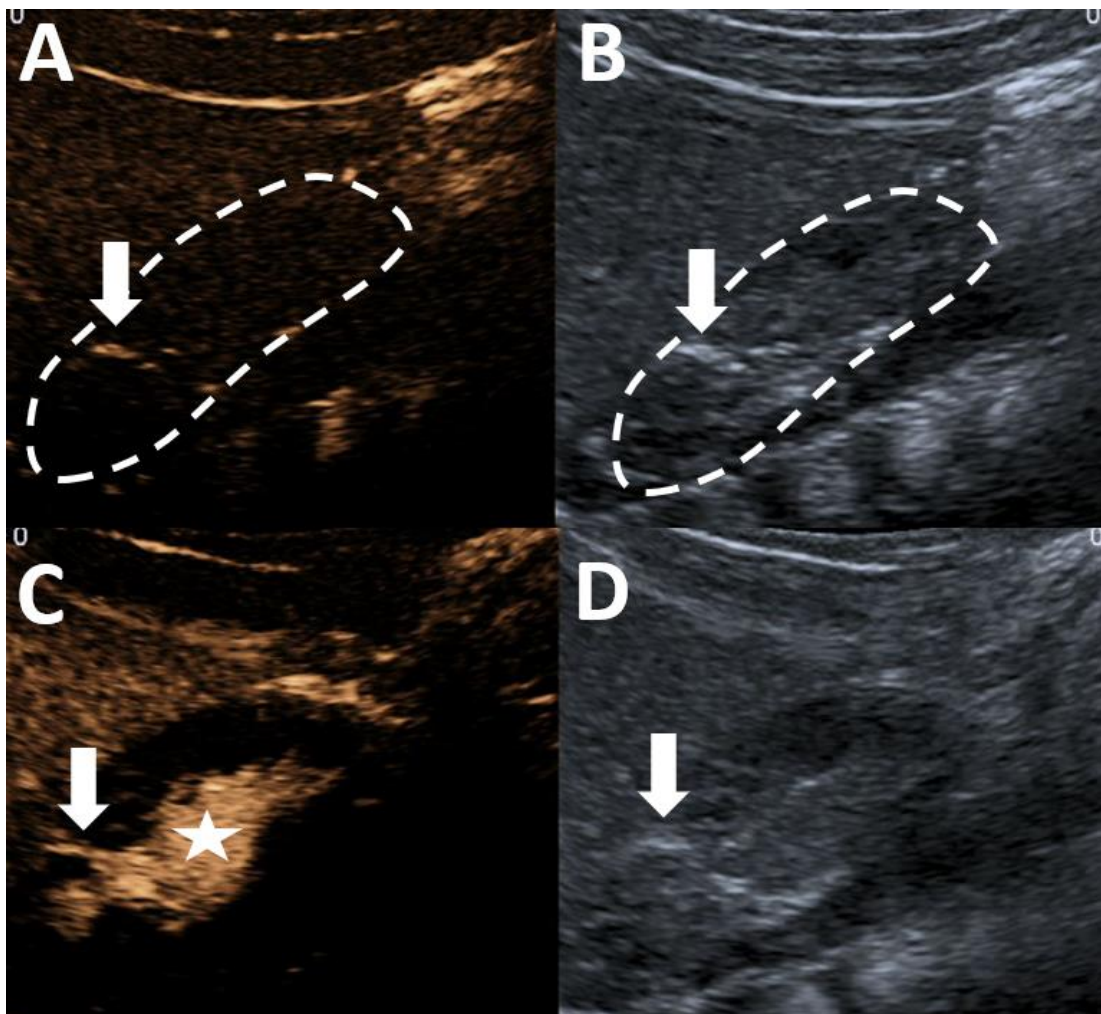


Figura 7 - Importância da avaliação no modo contraste específico antes da administração do meio de contraste: A e B) Avaliação pré-contraste demonstrando uma pequena área espontaneamente hiperecogênica no terço superior do rim que se manifesta no modo contraste específico (A) (seta branca). C e D) Avaliação urossonográfica: presença de contraste na pelve renal (estrela branca), nota-se que a área caracterizada na avaliação pré-contraste (seta branca) tem intensidade semelhante à do contraste e poderia ter sido confundida com contraste

O segundo momento do exame no modo contraste específico ocorreu durante e após os ciclos de enchimento e esvaziamento vesical.

Com a sonda vesical já posicionada e fixada ao paciente, o equipo foi ligado à sonda vesical e aberto para que houvesse enchimento gradual da bexiga pela solução de contraste. Os pacientes eram, quando possível, avisados sobre o início do enchimento da bexiga e orientados para que,

quando sentissem vontade de urinar, avisassem a fim que o enchimento vesical fosse interrompido.

Conforme o enchimento vesical ocorria, a bexiga, os meatos ureterais e os rins eram avaliados de forma alternada pelo examinador, uma região de cada vez, a fim de se identificar a presença de RVU passivo que era caracterizada pela presença de contraste de microbolhas dos ureteres ou pelve renal.

Ao avaliar a bexiga, o examinador também estimou o volume vesical (V), obtendo-se as medidas máximas dos eixos longitudinal (L), anteroposterior (AP) e transversal (T) da bexiga e multiplicando-as pelo coeficiente de correção da elipse ($V = L \times AP \times T \times \pi/6$) a fim de parar o enchimento vesical quando a capacidade vesical para idade fosse atingida, assumindo que o paciente não refira vontade de urinar ou que inicie espontaneamente a micção antes.

A avaliação do RVU ativo foi realizada durante a micção do paciente. O paciente era orientado a urinar na própria mesa do exame, sobre a camada de lençóis posicionada abaixo dele. O exame foi realizado da mesma forma que durante a pesquisa do RVU passivo, com avaliação alternada dos rins, bexiga e meatos ureterais.

O processo de esvaziamento e enchimento vesical foi repetido mais duas vezes de modo a reduzir a chance de um episódio de refluxo transitório não ser documentado.

Nos casos em que o paciente não tinha micção espontânea por condição médica ou não conseguiu micção espontânea, em até 15 minutos, ou nos pacientes em que não era possível, a fase miccional não foi realizada.

O diagnóstico do RVU pela USM em uma unidade ureteral foi feito quando se caracterizava o contraste de microbolhas nos ureteres ou pelve renal.

Para cada uma das unidades ureterais foi atribuída uma classificação de RVU positivo ou negativo. Nos casos positivos, o RVU foi classificado no momento do exame de forma subjetiva, de 1 a 5, análoga à classificação do IRSC.

Ao término do exame, a bexiga do paciente era esvaziada pela sonda, que era mantida fixada de forma a ser utilizada no exame de UCM.

4.3 Uretrocistografia Miccional

Foi realizado o exame habitual de UCM, sendo que, como única diferença, o paciente já estava com a sonda vesical devidamente posicionada e fixada no início do exame.

O paciente era posicionado sobre a mesa do aparelho de fluoroscopia, sobre uma camada de lençóis, que poderiam ser facilmente trocados à medida que o paciente urinasse.

Inicialmente foi realizada uma radiografia convencional do abdome e pelve para a avaliação da região antes da administração do meio de contraste.

Após a primeira radiografia, utilizou-se a sonda vesical já fixada para esvaziar a bexiga. Com a bexiga vazia, o circuito contendo a diluição do meio de contraste iodado (Henetix, diluição a 20% em soro fisiológico) era conectado à sonda vesical e o recipiente do contraste posicionado a uma altura de 90 cm em relação à mesa da fluoroscopia.

O equipo era, então, aberto, iniciando-se o enchimento lento da bexiga pelo meio de contraste. À medida que o enchimento vesical ocorria, as regiões do hipogástrio, mesogástrio e flancos eram avaliadas pela escopia de forma intermitente, a fim de se diminuir, ao máximo possível, a dose de radiação. Nesse momento, era feita a pesquisa de RVU passivo, buscando-se caracterizar a presença de contraste iodado na projeção dos ureteres e pelves renais.

Quando o enchimento vesical atingia o volume vesical estimado para o paciente ou o paciente referia urgência miccional, o equipo era fechado e era solicitado ao paciente que urinasse. Nesse momento, era realizada a pesquisa do RVU ativo, de maneira semelhante à pesquisa do RVU passivo, com visualização do abdome através da escopia de maneira intermitente.

O processo de esvaziamento e enchimento vesical foi repetido mais duas vezes de modo a reduzir a chance de um episódio de refluxo transitório não ser documentado.

A documentação do exame foi realizada em, no mínimo, nove imagens, incluindo: radiografia simples, pequeno enchimento vesical, moderado enchimento vesical, enchimento vesical máximo oblíquo direito e esquerdo, momento da micção para cada ciclo e resíduo pós-miccional. Caso houvesse alguma alteração, mais imagens poderiam ser capturadas.

Nos casos em que o paciente não tinha micção espontânea por condição médica, a fase miccional não foi realizada.

Nos casos em que os pacientes não apresentavam micção espontânea em 15 minutos, a sonda vesical era sacada e eram aguardados mais 10 minutos na tentativa de se obter uma fase miccional sem sonda.

Caso não houvesse micção nesses 10 minutos, o paciente era mantido em observação no setor (fora da sala de escopia) até urinar para avaliação posterior do resíduo pós-miccional.

4.4 Ética

Este estudo segue as recomendações da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde que regulamenta a pesquisa científica em humanos no Brasil. Foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (número do parecer: 1.391.430) (Anexo C), previamente ao início da coleta de dados (Anexo D).

4.5 Análise estatística

Foram descritas as características qualitativas avaliadas para todos os pacientes ou unidades de medida com uso de frequências absolutas e relativas e as características quantitativas foram descritas com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo)⁷³.

As categorias de refluxo foram descritas para cada método de avaliação, fazendo a tabela cruzada entre os métodos e avaliadas as concordâncias/reprodutibilidades entre os graus de refluxo com uso do coeficiente Tau-b de Kendall e, para a presença ou ausência de refluxo, foi calculado o Kappa com o respectivo intervalo, com 95% de confiança para avaliar a concordância/reprodutibilidade entre os métodos e calculadas as medidas diagnósticas [sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN)], tendo o UCM como padrão ouro⁷³.

5 RESULTADOS

5.1 Características dos indivíduos

Dos 41 pacientes incluídos no estudo, por atenderem aos critérios de seleção, 20 eram do sexo feminino e 21 do sexo masculino. A idade variou entre 1 e 180 meses, com média de 44 meses (desvio-padrão de 49,1 meses) e mediana de 24 meses.

Foram avaliados um total de 85 unidades meato-ureterais, visto que um paciente apresenta duplicidade completa do sistema coletor e dois pacientes tinham, além dos rins nativos, um rim transplantado cada.

5.2 Avaliação US Modo-B dos rins e vias urinárias

As alterações mais frequentemente encontradas nos pacientes com indicação à UCM foram: alteração da ecogenicidade do parênquima renal (encontrada em 32,9% dos pacientes), seguido de alteração da morfologia da bexiga (encontrada em 31,7 % dos pacientes) e de alteração ecotextura do parênquima renal (encontrada em 24,7 % dos pacientes) e de alteração da morfologia da bexiga.

A maioria dos pacientes não apresentava dilatação pielocalicinal (60% das unidades renais avaliadas) ou ureteral (78,8% das unidades ureterais avaliadas).

A avaliação no US Modo-B dos rins e vias urinárias dos pacientes incluídos no estudo está resumida nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Descrição das características avaliadas nos pacientes

Variável	Descrição (N = 41)
Sexo, n (%)	
Feminino	20 (48,8)
Masculino	21 (51,2)
Idade (meses)	
Média ± DP	44 ± 49,1
Mediana (mín.; máx.)	24 (1; 180)
Morfologia Bexiga, n (%)	
Irregular	6 (14,6)
Regular	28 (68,3)
Trabeculada	7 (17,1)
Conteúdo vesical, n (%)	
Homogêneo	40 (97,6)
Debris	1 (2,4)
Volume vesical máximo	
Média ± DP	99,4 ± 102,7
Mediana (mín.; máx.)	70 (15; 420)
Espessura parede vesical	
Média ± DP	0,16 ± 0,1
Mediana (mín.; máx.)	0,1 (0,1; 0,5)
Duração	
Média ± DP	15,8 ± 4,5
Mediana (mín.; máx.)	15 (7; 29)

N: número; DP: desvio padrão; mín.: mínima; máx.: máxima.

Tabela 2 - Descrição das características avaliadas nas unidades amostrais

Variável	Descrição (N = 85)
Dimensão R	
Média ± DP	6,5 ± 1,6
Mediana (mín.; máx.)	6,4 (2,4; 11,8)
Espessura R	
Média ± DP	0,93 ± 0,37
Mediana (mín.; máx.)	0,9 (0,1; 2,1)
Ecogenicidade R, n (%)	
Hiper	28 (32,9)
Iso	57 (67,1)
Ecotextura R, n (%)	
Cisto	2 (2,4)
Heterogênea	12 (14,1)
Heterogênea/Cisto	5 (5,9)
Hab	64 (75,3)
Micro/Nefrocalcinose	2 (2,4)
Dilatação R	
Média ± DP	0,72 ± 1,1
Mediana (mín.; máx.)	0 (0; 4)
Diâmetro AP P	
Média ± DP	0,45 ± 0,68
Mediana (mín.; máx.)	0 (0; 3)
Dilatação U	
Média ± DP	0,2 ± 0,42
Mediana (mín.; máx.)	0 (0; 1,8)

N: número; DP: desvio padrão; mín.: mínima; máx.: máxima.

5.3 Urossonografia Miccional

Pela USM, o RVU foi diagnosticado em 25 das 85 unidades ureterais (29,4%) (Figuras 8 e 9). O RVU foi diagnosticado como passivo em 16/25 (64%) e ativo em 9/25 das unidades meato-ureterais. O RVU foi classificado como grau 2 em 5 casos (5,9%), como grau 3 em 7 casos (8,2%), como grau 4 em 4 casos (4,7%) e como grau 5 em 9 casos (10,6%).

Já pela UCM, RVU foi diagnosticado em 26 das 85 unidades meato-ureterais (30,6%) (Figuras 8 e 9). O RVU foi diagnosticado como passivo em 16/25 (64%) e ativo em 9/25 das unidades meato-ureterais. O RVU foi classificado como grau 1 em 2 casos (2,4%), grau 2 em 4 casos (4,7%), como grau 3 em 7 casos (8,2%), como grau 4 em 4 casos (4,7%) e como grau 5 em 9 casos (10,6%).

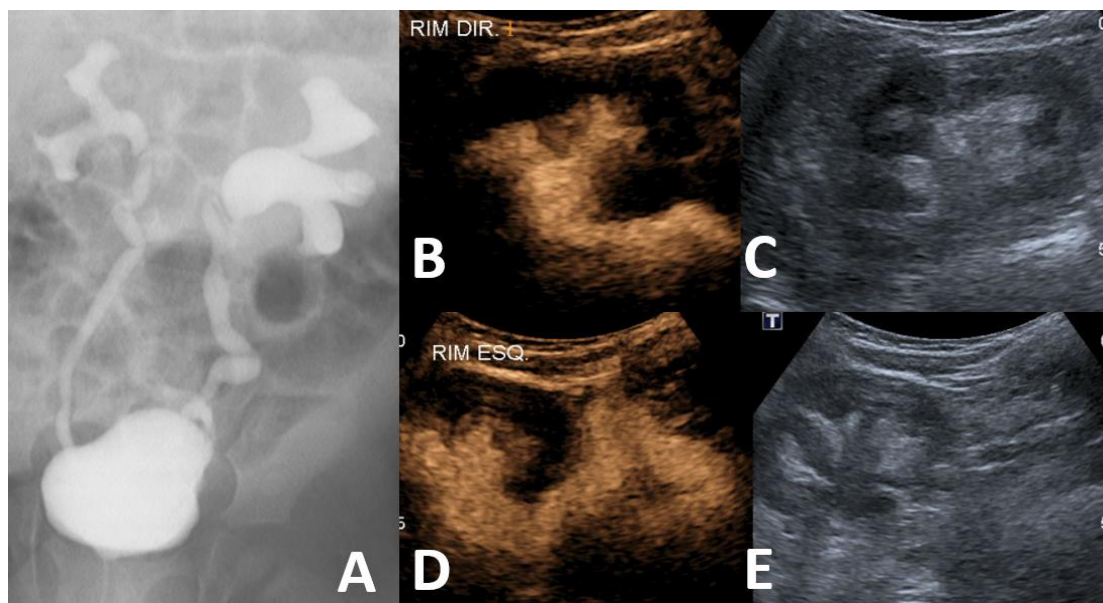


Figura 8 - Refluxo vesicoureteral diagnosticado em um menino de 1 ano de vida. A) Uretrocistografia miccional. B e C) Urossonografia miccional lado direito no modo contraste específico (B) e modo-B simultâneo (C). D e E) Urossonografia miccional lado esquerdo no modo contraste específico (D) e modo-B simultâneo (E)

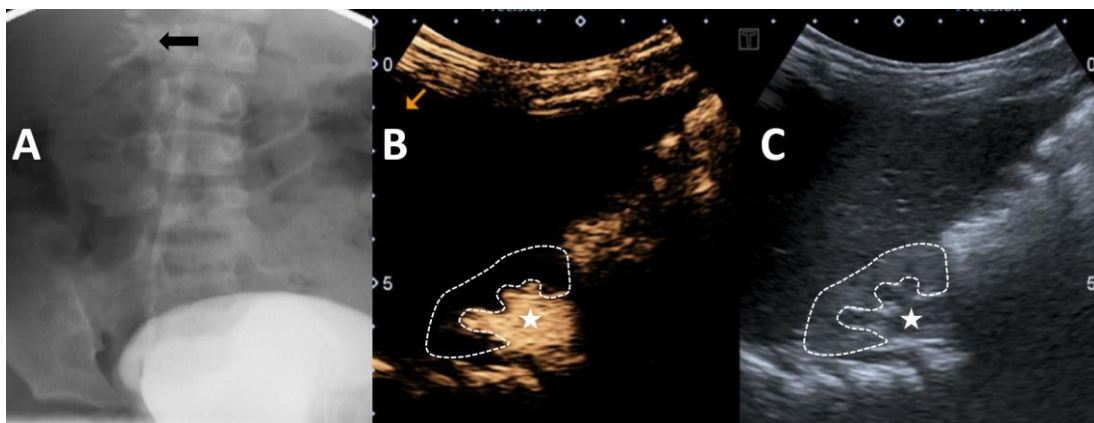


Figura 9 - Refluxo vesicoureteral diagnosticado em um menino de 6 anos. A) Uretrocistografia miccional demonstrando RVU atingindo a pelve renal que se apresenta um pouco dilatada (seta preta). B e C) Urossonografia miccional lado direito no modo contraste específico (B) e modo-B simultâneo (C), demonstrando um rim (contorno tracejado branco) pequeno e hiperecogênico e contraste preenchendo e dilatando a pelve renal (estrela branca)

Três pacientes não apresentaram micção espontânea durante a urossonografia miccional e cinco pacientes tinham bexiga neurogênica (desses, dois tinham rins transplantados e um tinha duplicidade completa do sistema coletor), totalizando 19 unidades meato-ureterais que foram avaliadas apenas para RVU passivo. Apenas um paciente não apresentou micção espontânea durante a UCM, totalizando duas unidades meato-ureterais que foram avaliadas apenas para RVU passivo.

Na comparação da USM com a UCM no diagnóstico do RVU, observou-se uma sensibilidade de 92,3% (74,9-99,1%), especificidade de 98,3% (90,9-100%), valor preditivo positivo de 96% (79,6-99,9%), valor preditivo negativo de 96,7% (88,5-99,6%) e um Kappa de 0,916 (0,822-1,000), considerando-se o resultado da UCM como verdade absoluta, o diagnóstico de RVU como uma variável binária (positivo ou negativo) e com intervalo de confiança de 95% (Tabela 3).

Tabela 3 - Tabela cruzada da presença de refluxo entre os métodos e resultado da medida de concordância/reprodutibilidade diagnósticas

Urossonografia	UCM		Total	Kappa (IC 95%)	Sens. (IC 95%)	Espec. (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
	Não	Sim						
Não	58 (68,2)	2 (2,4)	60 (70,6)	0,916	92,3	98,3	96,0	96,7
Sim	1 (1,2)	24 (28,2)	25 (29,4)	(0,822; 1,000)	(74,9; 99,1)	(90,9; 100)	(79,6; 99,9)	(88,5; 99,6)
Total	59 (69,4)	26 (30,6)	85 (100)					

UCM: uretrocistografia miccional; IC: intervalo de confiança; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Ao levar-se em consideração o grau do refluxo, análise do coeficiente de concordância a concordância/reprodutibilidade nos graus de refluxo entre os métodos UCM e USM foi bastante alto (Tau-b de Kendall > 0,9), havendo poucas discordâncias observadas entre os métodos (Tabela 4). Quando considerados como distintos todos os graus de refluxo, com seis possíveis classificações houve uma discordância de 10,1%.

Tabela 4 - Tabela cruzada do grau de refluxo entre os métodos e resultado da medida de concordância/reprodutibilidade

Urossonografia	Uretrocistografia miccional						Total	Tau-b Kendall
	0	1	2	3	4	5		
0	58 (68,2)	2 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	60 (70,6)	0,911
1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
2	0 (0)	0 (0)	3 (3,5)	2 (2,4)	0 (0)	0 (0)	5 (5,9)	
3	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	5 (5,9)	0 (0)	1 (1,2)	7 (8,2)	
4	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,5)	1 (1,2)	5 (5,9)	
5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	7 (8,2)	8 (9,4)	
Total	59 (69,4)	2 (2,4)	4 (4,7)	7 (8,2)	4 (4,7)	9 (10,6)	85 (100)	

Considerando-se a possibilidade que a concordância entre os métodos possa ter relação com a presença ou não de dilatação do sistema coletor, foi realizada também a comparação da USM com a UCM no diagnóstico do RVU após a classificação das unidades meato-ureterais em dois grupos distintos, um sem dilatação e outro com dilatação do sistema coletor.

A comparação da USM com a UCM no diagnóstico de RVU nesses dois grupos distintos (unidades meato-ureterais sem dilatação e com dilatação) revelou uma concordância um pouco mais alta no grupo com dilatação em relação ao grupo sem dilatação com uma correlação Tau-b de Kendall de 0,92 e 0,85 respectivamente (Tabelas 5 e 6).

Tabela 5 - Tabela cruzada do grau de refluxo entre os métodos no grupo de unidades meato-ureterais sem dilatação e resultado da medida de concordância/reprodutibilidade

Urossonografia	UCM			Total	Tau-b Kendall
	0	1/2/3	4/5		
0	43 (84,3)	2 (3,9)	0 (0)	45 (88,2)	0,850
1/2/3	0 (0)	4 (7,8)	1 (2)	5 (9,8)	
4/5	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	
Total	43 (84,3)	6 (11,8)	2 (3,9)	51 (100)	

UCM: uretrocistografia miccional.

Tabela 6 - Tabela cruzada do grau de refluxo entre os métodos no grupo de unidades meato-ureterais com dilatação e resultado da medida de concordância/reprodutibilidade

Urossonografia	UCM			Total	Tau-b Kendall
	0	1/2/3	4/5		
0	15 (44,1)	0 (0)	0 (0)	15 (44,1)	0,926
1/2/3	0 (0)	7 (20,6)	0 (0)	7 (20,6)	
4/5	1 (2,9)	0 (0)	11 (32,4)	12 (35,3)	
Total	16 (47,1)	7 (20,6)	11 (32,4)	34 (100)	

UCM: uretrocistografia miccional.

Foi também realizada a avaliação da relação entre a dilatação do sistema coletor e o diagnóstico de refluxo vesicoureteral, seja pela UCM seja pela USM, revelou uma baixa concordância, com Kappa de 0,39 e 0,46, respectivamente (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7 - Tabela cruzada da presença de refluxo segundo urossonografia e a dilatação R e resultado da medida de concordância/reprodutibilidade e diagnósticas

Dilatação R	Urossonografia		Total	Kappa (IC 95%)	Sens. (IC 95%)	Espec. (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
	Não	Sim						
0	45 (52,9)	6 (7,1)	51 (60)	0.462	76.0	75.0	55.9	88.2
> 0	15 (17,6)	19 (22,4)	34 (40)	(0,270; 0,654)	(54,9; 90,6)	(62,1; 85,3)	(37,9; 72,8)	(76,1; 95,6)
Total	60 (70,6)	25 (29,4)	85 (100)					

IC: intervalo de confiança; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Tabela 8 - Tabela cruzada da presença de refluxo segundo UCM e resultado da medida de concordância/reprodutibilidade e diagnósticas

Dilatação R	UCM		Total	Kappa (IC 95%)	Sens. (IC 95%)	Espec. (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
	Não	Sim						
0	43 (50,6)	8 (9,4)	51 (60)	0.388	69.2	72.9	52.9	84.3
> 0	16 (18,8)	18 (21,2)	34 (40)	(0,188; 0,588)	(48,2; 85,7)	(59,7; 83,6)	(35,1; 70,2)	(71,4; 93)
Total	59 (69,4)	26 (30,6)	85 (100)					

UCM: uretrocistografia miccional; IC: intervalo de confiança; Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo.

Não houve intercorrências relacionadas à passagem do cateter vesical ou da injeção do meio de contraste de microbolhas. Nenhuma sonda vesical foi deslocada durante o exame de USM, não havendo necessidade de mais do que uma passagem de sonda vesical por paciente.

Houve apenas dois casos nos quais o RVU foi diagnosticado na UCM e não foi diagnosticado na USM e em ambos os casos o RVU foi diagnosticado como grau I. No primeiro caso, o paciente era um adolescente de 15 anos, do sexo masculino, que não se sentiu confortável ao realizar a micção na sala de US, não sendo avaliada a fase miccional pela USM. Na sala de fluoroscopia, o mesmo paciente só conseguiu iniciar a micção ao ficar sozinho, com os médicos acompanhando o exame pela sala de comando da fluoroscopia (Figura 10). O segundo paciente, um adolescente masculino de 13 anos, que também não conseguiu iniciar a fase miccional na sala de US e só conseguiu realizar a fase miccional na sala de fluoroscopia após a retirada da sonda.



Figura 10 - Refluxo vesicouretral grau I (seta preta) que não foi caracterizado na urossonografia miccional

Em um único caso foi diagnosticado RVU pela USM que não teve manifestação radiológica na UCM (Figura 11). Nesse caso, uma criança de 6 anos, do sexo masculino, apresentava acentuada dilatação do sistema coletor à direita no US. Durante a realização da USM, observou-se refluxo de pequena quantidade de microbolhas para dentro do sistema coletor dilatado. As microbolhas têm um contraste muito grande, sobretudo quando dentro de um ambiente preenchido por líquido e, por esse motivo, mesmo pequenas quantidades de contraste podem ser facilmente caracterizadas nessa situação. Nesse caso, postulou-se que na UCM muito provavelmente também houve RVU, mas, como o sistema coletor era dilatado, é provável que o volume de contraste diluído na urina não foi suficiente para se manifestar radiologicamente.

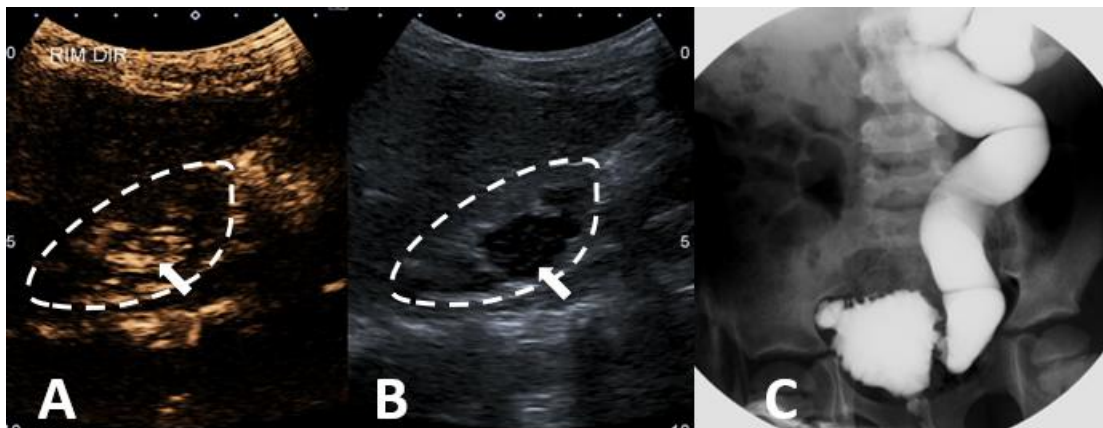


Figura 11 - Refluxo vesicouretral grau 4 que não foi caracterizado na urossonografia miccional. A e B) Urossonografia demonstrando pequena quantidade de contraste atingindo a pelve renal dilatada (setas) do rim direito (contornado pela linha branca tracejada). C) Uretrocistografia sem evidência de refluxo vesicoureteral para a direita

6 DISCUSSÃO

A avaliação do RVU em crianças é um tema controverso, sem um consenso definitivo entre as diversas organizações de especialistas ao redor do mundo. Grande parte da discussão gira em torno da incerteza do significado clínico do RVU que leva a divergências não só nas indicações de tratamento como também nas indicações de abordagem diagnóstica. Idealmente o método de imagem para o diagnóstico do RVU deve ser não invasivo, sem radiação ionizante, rápido, acessível e com uma excelente acurácia. Infelizmente, nenhum exame, até o momento, preenche todos esses critérios. A USM surge como uma técnica que se aproxima desse ideal, dispensando a exposição à radiação ionizante, mas ainda é limitada pela necessidade de sondagem do paciente.

No presente estudo foi avaliada eficácia da USM para o diagnóstico do RVU em crianças, utilizando-se a UCM como método padrão ouro. Foi desenvolvido um fluxo para minimizar o estresse causado ao paciente pelo procedimento, certificando-nos de que só foi necessária a passagem da sonda vesical de alívio uma única vez por paciente. Além disso, a fim de reduzir eventuais vieses e fatores de confusão, os exames foram realizados de forma sequencial, com intervalo entre eles da ordem de minutos e cada exame foi avaliado por um observador distinto, cegado quanto ao resultado do outro exame.

Em uma análise inicial destes resultados, observou-se uma excelente concordância entre o a USM e a UCM quando considerado apenas o diagnóstico de RVU, com um Kappa de 0,916, além de uma sensibilidade de 92,3%, especificidade de 98,3%, VPP de 96% e VPN 96,7%, o que vai ao encontro dos achados da literatura, como demonstrado, por exemplo, em uma metanálise recente sobre a acurácia diagnóstica da USM para RVU⁷⁴, que, ao agregar resultados de 12 estudos diferentes com um total de 1917 unidades ureterais, demonstrou uma sensibilidade de 90,4% e especificidade de 92,8%.

No entanto, ao se avaliar os estudos de acurácia da USM para RVU individualmente e de uma forma mais minuciosa, observou-se um ponto importante de divergência relacionado ao entendimento do que é considerada a verdade fundamental no diagnóstico do RVU. Como já discutido anteriormente, o atual método padrão ouro para o diagnóstico do RVU é a UCM e, ao assumirmos como verdade fundamental o resultado da UCM, todo o resultado discordante numa comparação entre a UCM e a USM será interpretado como uma falha da USM, o que se torna problemático quando a USM estiver verdadeiramente correta. Frente a esse desafio lógico, alguns autores optam por considerar como verdade fundamental a presença de RVU em qualquer método para um exame positivo e, conseqüentemente, a ausência de refluxo nos dois exames para um exame negativo^{25,27,75}. A justificativa para essa mudança é a de que tanto a UCM quanto a USM têm uma excelente resolução espacial e que, portanto, uma vez caracterizado o RVU em qualquer um dos métodos é muito improvável

que esse achado corresponda a um falso positivo. Para alguns casos essa justificativa é bem fundamentada e os casos do presente estudo discordantes são evidência disso, como ilustrados nas figuras 10 e 11. Surge, no entanto, um segundo problema ao se considerar qualquer exame positivo como um verdadeiro positivo, o risco de diagnosticar RVU onde de fato não há e o que deve ser considerado ainda mais em se tratando da avaliação da USM, uma técnica relativamente nova.

A análise de concordância entre a USM e UCM na literatura demonstrou alta variabilidade estimada entre 78-98%. Os estudos de Ascenti *et al.*²⁶, Piskunowicz *et al.*²⁴ e Ntoulia *et al.*⁷⁶ tiveram resultados semelhantes aos presentes, com concordância variando entre 95-98%, enquanto que, neste estudo, a concordância foi de 96%. Já os estudos de Papadopoulou *et al.*²⁷, Kis *et al.*²⁵, Wong *et al.*⁷⁵ e Wozniak *et al.*⁷⁷ tiveram concordância mais baixa, variando entre 78-91%. É interessante ressaltar aqui que em todos esses estudos a grande maioria dos casos discordantes foram aqueles em que a USM foi positiva e a UCM foi negativa. Uma das hipóteses aventadas para essa diferença é que o tempo de fluoroscopia costuma ser muito menor do que o tempo de visualização direta pelo US (média entre 40 segundos e 90 segundos para a fluoroscopia e média entre 6 minutos e 11 minutos para o US), segundo os estudos de Kis *et al.*²⁵, Wong *et al.*⁷⁵ e Ntoulia *et al.*⁷⁶, o que leva a uma amostragem significativamente menor na UCM em relação à USM. É possível que o presente resultado de alta concordância esteja relacionado a esta técnica de UCM. Como serviço onde foi realizado o presente estudo não dispõe de armazenamento do vídeo nessa modalidade,

a documentação é sempre realizada através de capturas de imagem, o que, de uma maneira geral, deixa o exame mais longo, uma vez que só é possível avaliar a qualidade da captura após a mesma ser realizada e se essa for tida como de baixa qualidade a avaliação por escopia e a captura devem ser refeitas. Isso leva a exames mais longos e com maior dose de radiação, mas também implica um tempo de observação da UCM maior.

Ainda no que diz respeito à variabilidade da medida de concordância entre os dois métodos, postula-se, após uma revisão cuidadosa dos estudos, que essa inconsistência possa estar relacionada a diferenças técnicas de cada pesquisa. Em todos os estudos, a técnica da USM está bem descrita e é, de uma forma geral, consistente entre os estudos. Já a técnica da UCM é pouco detalhada o que pode indicar que haja diferenças significativas nesse aspecto entre os estudos. Uma hipótese é a de que essas possíveis diferenças técnicas da UCM entre os diversos estudos levem a diferentes níveis de acurácia o que impacta diretamente a medida de concordância entre a UCM e USM. Essa possível diferença das técnicas de UCM entre os serviços, com repercussão na acurácia do método, poderia também explicar, ao menos em parte, algumas das inconsistências encontradas nos diversos ensaios clínicos sobre o RVU, que, quase sempre, tem a UCM como método diagnóstico padrão-ouro. Além disso, nota-se também no presente estudo uma pequena diferença na concordância entre os métodos ao agruparmos os casos em unidades meato-ureterais com e sem dilatação e, portanto, uma eventual diferença na prevalência de dilatação do sistema coletor nesses estudos também possa também ter tido algum impacto nos resultados.

Cabe aqui ressaltar que o estudo de Piskunowicz *et al.*²⁴ foi o único no qual a UCM e USM foram realizadas no mesmo momento (injeção de uma diluição do contraste de microbolhas misturado ao contraste iodado) e que, portanto, talvez seja o estudo com melhor desenho para comparar a concordância entre os métodos.

Os dois casos discordantes no presente estudo ocorreram em pacientes mais velhos (13 e 15 anos), que tiveram dificuldade em realizar a micção dentro da sala de US o que, possivelmente, limitou o diagnóstico da USM. Ntoulia *et al.*⁷⁶ relataram um caso muito semelhante no qual uma criança de 12 anos não conseguiu realizar micção na sala de US, sendo que, durante a UCM, o paciente conseguiu urinar e foi feito o diagnóstico de RVU ativo grau 1. Postula-se aqui que, como no exame de USM o avaliador deve ficar na mesma sala e muito próximo ao paciente, isso possa ser um fator que iniba pacientes, sobretudo os mais velhos, a realizarem a fase miccional, enquanto na sala de fluoroscopia é possível manter esses pacientes sozinhos. Darge⁷⁸ sugere que, para crianças mais velhas, sobretudo meninos, seja dada a opção de urinar de pé em um recipiente e que a avaliação ativa seja feita com o paciente de costas.

Como esse é um procedimento novo, é importante considerarmos, em termos práticos, a implementação do método, que se torna bastante viável em centros que já possuem equipamento com software para contraste de microbolhas, visto que não houve quaisquer dificuldades ou complicações relacionadas à realização da USM.

Outro tópico importante é o tempo de exame, contando-se a partir do momento em que o contraste começa a ser infundido até o final da USM, não foi um fator limitante, observando-se um tempo médio de exame de 15 minutos. Cabe aqui ressaltar que, após os primeiros exames, o principal fator determinante do tempo de exame era a facilidade do paciente de realizar a micção espontânea durante o exame.

Não menos relevante é o custo de um novo procedimento na rotina de um serviço. Dessa forma, tomando-se como base os valores de R\$ 300,00 para um frasco de SonoVue, R\$ 275,00 e R\$ 740,00, respectivamente, para um exame de ultrassom de rins e vias urinárias e uma uretrocistografia miccional em um hospital particular pediátrico na cidade de São Paulo, pode-se inferir que o custo de uma urossonografia miccional seria da mesma ordem de grandeza de que uma uretrocistografia miccional. Cabe aqui ressaltar que frasco de SonoVue pode ser utilizado para preparar solução suficiente para serem realizados cinco exames (desde que respeitando a indicação da bula de que o contraste deve ser utilizado em até 6 horas após aberto), o que poderia reduzir ainda mais o custo do exame.

Analisando o presente estudo, pode-se elencar algumas limitações. 1) Durante a elaboração do protocolo optou-se por utilizar apenas um único aparelho de US para tentar reduzir a curva de aprendizado do operador, o que limita a generalização do estudo para outros tipos de equipamento; 2) Os efeitos da variabilidade interobservador também não puderam ser aferidos visto que as USM foram todas avaliadas pelo mesmo pesquisador executante. Eventualmente estudos futuros que tenham como objetivo

mensurar a curva de aprendizado do método poderão ajudar a resolver essa questão; 3) O real valor das pequenas diferenças entre a UCM e USM, tanto no diagnóstico, quanto na graduação do RVU, não pôde ser medido, visto que o objetivo principal do estudo foi o de avaliar a eficácia da USM e não o desfecho do paciente; 4) Também não foram incluídos no estudo achados radiológicos, agora considerados como preditores de risco para pacientes com RVU, como, por exemplo, o índice de refluxo⁵⁶. Essa inclusão poderá ser feita em estudos futuros e, se positiva, agregar ainda mais valor à USM.

7 CONCLUSÃO

A urossonografia miccional apresenta em excelente perfil de acurácia para o diagnóstico de refluxo vesicoureteral quando comparada à uretrocistografia miccional.

8 ANEXOS

Anexo A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa

“Avaliação do refluxo vesico-ureteral com ultrassonografia com contraste, comparação com uretrocistografia miccional e retrógrada”

Pesquisador executante

Nome: Marcelo Straus Takahashi

Endereço: Rua Girassol 964, CEP 05433002 - São Paulo, SP

Correspondência: mesmo que acima

Telefone: 11-973753664

Pesquisador responsável

Nome: Maria Cristina Chammas (orientadora)

Identidade 13146827

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 3º andar, CEP 05403-001 - São Paulo, SP

Telefone 11-26616478

Departamento/Instituto - Serviço de Ultrassonografia do Instituto de Radiologia do HCFMUSP - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, , s/nº - Rua 1 - Cerqueira César – São Paulo, SP – CEP 05403-900

Convite à participação

Convidamos o(a) Sr(a). para participar dessa pesquisa que tem como objetivo avaliar a eficácia do ultrassom com contraste na avaliação no refluxo vesico-ureteral, comparando-o com a uretrocistografia miccional. Já existem relatos em outros centros de radiologia na América do Norte, Europa e Ásia que o ultrassom tem potencial para substituir em casos selecionados a uretrocistografia miccional, evitando a exposição da criança a radiação ionizante, que pode estar relacionada à incidência maior de neoplasias em crianças.

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados

Será realizado o exame de ultrassom dos rins e bexiga. Após o exame será realizada a cateterização da bexiga do paciente com uma sonda de alívio e a bexiga será enchida com meio de contraste de microbolhas. Após a bexiga estar cheia será realizado um novo exame de ultrassom dos rins e bexiga. A mesma sonda será utilizada no exame de uretrocistografia miccional ao qual o paciente será submetido em seguida.

Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa

A sondagem pode ser desmontável para alguns pacientes, para minimizar esse desconforto é utilizado gel anestésico tópico.

Além disso, existe mínima chance de com a manipulação do trato urinário o paciente vir a apresentar infecção de trato urinário. Para minimizar esse risco será utilizado material estéril e também será feita a assepsia e antisepsia local.

Benefícios esperados para o participante

A ultrassonografia com contraste será um exame adicional realizado para os pacientes com indicação de realizarem a uretrocistografia miccional e retrógrada. É possível que esse exame adicional traga mais informações para o médico solicitante.

Além disso caso a ultrassonografia se mostre eficiente a ponto de poder substituir a uretrocistografia miccional, é possível que em um futuro próximo, pacientes com indicação de investigação e/ou acompanhamento de refluxo vesico ureteral possam ser avaliados pelo exame ultrassonográfico ao invés da uretrocistografia miccional e retrógrada, reduzindo a exposição à radiação ionizante e consequentemente reduzindo os riscos de desenvolverem neoplasias relacionadas a essa radiação.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa

Como os pacientes selecionados para a pesquisa já estão sendo acompanhados pela urologia e irão manter todas as formas de acompanhamento e assistência que já possuem. Além disso, o médico radiologista executante (Marcelo Straus Takahashi) estará à disposição para eventuais dúvidas ou intercorrências e poderá ser encontrado no Serviço de ultrassonografia - Instituto de Radiologia, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 3º andar, telefone 30697092 OU no Serviço de Auxílio Diagnóstico e Terapêutico, Instituto da Criança, Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 647, 2º andar, telefone 26618548.

Garantias de plena liberdade ao participante de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade -

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

Garantia de que o participante receberá uma via do termo de consentimento

Será fornecido a cada participante uma via do termo de consentimento.

Explicitação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicitação da garantia de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa -

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr Marcelo Straus Takahashi que pode ser encontrado no endereço: Serviço de Auxílio Diagnóstico e Terapêutico, Instituto da Criança, Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 647, 2º andar. Telefone(s) 26618548 [e-mail marcelo.straus@hc.fm.usp.br](mailto:marcelo.straus@hc.fm.usp.br) Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661- 6442 ramais 16, 17, 18, ou (11) 2661-7585; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo "Avaliação do refluxo vesico-ureteral com ultrassonografia com contraste, comparação com uretrocistografia miccional e retrógrada"

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável Dra Maria Cristina Chammas ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Marcelo Straus Takahashi) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

Anexo B - Termo de Assentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

“Avaliação do refluxo vesicoureteral com ultrassonografia com contraste, comparação com uretrocistografia miccional e retrógrada”

Pesquisador executante -

Nome: Marcelo Straus Takahashi

Endereço: Rua Girassol 964, CEP 05433002 - São Paulo, SP

Correspondência: mesmo que acima

Telefone: 11-973753664

Pesquisador responsável -

Nome: Maria Cristina Chammas (orientadora)

Identidade 13146827

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 3º andar, CEP 05403-001 - São Paulo, SP

Telefone 11-26616478

Departamento/Instituto - Serviço de Ultrassonografia do Instituto de Radiologia do HCFMUSP - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, , s/nº - Rua 1 - Cerqueira César – São Paulo, SP – CEP 05403-900

DADOS DA PESQUISA

Assentimento informado para pacientes que irão realizar uretrocistografia miccional

Nome da criança/adolescente _____

Parte I

Introdução

Meu nome é Marcelo, sou médico e estou estudando qual a melhor maneira de fazer o diagnóstico de refluxo urinário.

Queremos saber se o ultrassom pode ser usado para fazer o diagnóstico e acompanhamento de crianças com refluxo vesicoureteral (refluxo de urina da bexiga para os rins).

Estou convidando você a participar dessa pesquisa. Você pode escolher se quer participar ou não. Discutimos esta pesquisa com seus pais ou responsáveis e eles sabem que também estamos pedindo seu acordo. Se você vai participar da pesquisa, seus pais ou responsáveis também terão que concordar. Mas se você não desejar fazer parte na pesquisa, não é obrigado, até mesmo se seus pais concordarem.

Você pode discutir qualquer coisa deste formulário com seus pais, amigos ou qualquer um com quem você se sentir à vontade para conversar. Você pode decidir se quer participar ou não depois de ter conversado sobre a pesquisa e não é preciso decidir imediatamente. Pode haver algumas palavras que não entenda ou coisas que você quer que eu explique mais detalhadamente porque você ficou mais interessado ou preocupado. Por favor, peça que pare a qualquer momento e eu explicarei.

Objetivos

Queremos descobrir se o exame de ultrassom pode ser usado no lugar do raio-x para diagnosticar e acompanhar a doença do refluxo urinário.

Escolha dos participantes

Estamos testando o ultrassom nas crianças entre 0 e 18 anos que irão realizar o raio-x com contraste (uretrocistografia miccional), para que possamos comparar os resultados dos exames.

Voluntariedade de Participação

Você não precisa participar desta pesquisa se não quiser. É você quem decide. Se decidir não participar da pesquisa, é seu direito e nada mudará no seu tratamento de saúde. Mesmo assim, este serviço de saúde estará disponível para você. Até mesmo se disser " sim " agora, poderá mudar de ideia depois, sem nenhum problema.

Procedimentos

Quando você vier ao hospital realizar o raio-x com contraste (uretrocistografia miccional) será encaminhado para o setor de ultrassom para fazer os dois exames no mesmo dia, um em seguida do outro.

No raio-x com contraste é necessário passar uma sonda pela uretra (canal por onde sai a urina). Essa sonda só será passada uma vez e iremos aproveitá-la para realizar os dois exames.

No ultrassom você irá ficar em uma sala de exame, com um acompanhante e com pelo menos um médico que irá realizar o exame. Pode ser que mais de um médico acompanhe seu exame.

Na sala de exame você ficará deitado em uma maca onde fará primeiro um exame de ultrassom normal da barriga.

Então iremos fazer a limpeza da pele da região da uretra (canal por onde sai a urina) com um pano úmido e passaremos uma pomada anestésica no local, para evitar dores e desconfortos. A sonda será colocada no canal da urina e sua bexiga vai ser esvaziada pela sonda. Após esvaziada nos iremos encher a sua bexiga com um líquido morno (contraste) e iremos realizar novamente o ultrassom. Pode ser que precisemos esvaziar e encher a bexiga uma segunda vez e então estará terminado o exame de ultrassom.

Você então será encaminhado para a sala de raio-x, ainda com a sonda pela uretra, para realizar o raio-x com contraste (uretrocistografia).

Riscos – Explicar todos os riscos em linguagem simples.

Estudos semelhantes realizados em outros países demonstraram que esse exame é considerado seguro; e os riscos são os mesmos aos quais você está exposto ao fazer o exame de raio-x com contraste (uretrocistografia).

Você pode sentir um desconforto quando for urinar após o exame e isso geralmente passa rápido.

Mesmo sendo raro, outro risco que deve ser mencionado é o de você apresentar uma infecção urinária. Para tentar evitar isso usamos equipamentos esteréis (novos e limpos) além de limparmos bem a pele da região da uretra (canal por onde sai a urina).

Qualquer sintoma que você apresente se qualquer coisa incomum acontecer a você, precisaremos saber e você deverá se sentir à vontade de nos chamar a qualquer momento para falar sobre suas preocupações ou perguntas.

Eu conferir se a criança/adolescente entendeu os riscos e desconfortos da pesquisa:

___ sim ___ não.

Benefícios – Descrever todos os benefícios para a criança/adolescente.

Nada realmente de bom poderá acontecer a você. Talvez o ultrassom não tenha nenhuma informação diferente que o raio-x com contraste (uretrocistografia).

Se esse estudo mostrar que o ultrassom é tão bom quanto o raio-x com contraste para diagnosticar o refluxo de urina, pode ser que no futuro você e outras crianças não mais tenham que fazer o exame de raio-x com contraste (uretrocistografia) e isso é bom porque muitos exames de raio-x podem fazer mal para a saúde, em especial das crianças.

Confidencialidade – Outras pessoas poderão saber que estou participando de uma pesquisa?

Não falaremos para outras pessoas que você está nesta pesquisa e também não compartilharemos informações sobre você para qualquer um que não trabalhe na pesquisa. Depois que a pesquisa acabar, os resultados serão informados para você e para seus pais.

As informações sobre você serão coletadas na pesquisa e ninguém, exceto os investigadores poderão ter acesso a elas. Qualquer informação sobre você terá um número ao invés de seu nome. Só os investigadores saberão qual é o seu número e manteremos em sigilo. Ela não será compartilhada com quem quer que seja, exceto, alguém que tenha permissão de acesso à informação, tais como: patrocinadores de pesquisa, órgãos governamentais, o seu médico, etc.

Divulgação dos resultados – Como saber os resultados da pesquisa?

Quando terminarmos a pesquisa, eu sentarei com você e seus pais e falaremos sobre o que aprendemos com a pesquisa. Eu também lhe darei um papel com os resultados por escrito. Depois, iremos falar com mais pessoas, cientistas e outros, sobre a pesquisa. Faremos isto escrevendo e compartilhando relatórios e indo para as reuniões com pessoas que estão interessadas no trabalho que fazemos.

Direito de recusa ou retirada do assentimento informado –

Você não tem que estar nesta pesquisa. Ninguém estará furioso ou desapontado com você se você disser não, a escolha é sua. Você pode pensar nisto e falar depois se você quiser. Você pode dizer " sim " agora e mudar de idéia depois e tudo continuará bem.

Contato

Você pode me perguntar agora ou depois fazer as perguntas para a enfermeira. Eu escrevi um número de telefone e endereço onde você pode nos localizar ou, se você estiver por perto, você poderá vir e nos ver. Se você quiser falar com outra pessoa tal como o seu professor ou doutor ou tia, não tem problema.

Parte II - Certificado do Assentimento

Eu entendi que a pesquisa é sobre um teste de nova uma vacina para malária e que eu poderei adquirir a vacina nova que está sendo testada ou a vacina que está sendo atualmente usada. Eu entendi que receberei uma injeção e que eu virei para exames mensais regulares na clínica onde eu darei uma amostra de sangue através de uma picada no dedo.

Assinatura da criança/adolescente: _____

Assinatura dos pais/responsáveis: _____

Ass. Pesquisador: _____

Dia/mês/ano: _____

Anexo C - Aprovação do Comitê de Ética



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: AVALIAÇÃO DO REFLUXO VESICO-URETERAL COM ULTRASSONOGRAFIA COM CONTRASTE, COMPARAÇÃO COM URETROCISTOGRAFIA MICCIONAL E RETROGRADA
Pesquisador Responsável: Maria Cristina Chammas **Versão:** 1
Pesquisador Executante: Marcelo Straus Takahashi **CAAE:** 50862615.0.0000.0068
Co-autores: Roberto Iglesias Lopes, Mauricio Gustavo leiri Yamanari, Lisa Suzuki.
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Orientador: Maria Cristina Chammas
Instituição: HCFMUSP
Departamento: RADIOLOGIA E ONCOLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 14111

Número do Parecer: 1.391.430

Data da Relatoria: 20/01/2016

Apresentação do Projeto: Projeto de pesquisa apresentado de forma clara e dentro dos padrões estabelecidos. Trata-se de estudo prospectivo comparativo entre a uretrocistografia miccional e retrógrada (UCMR) e a ultrassonografia (US) com meio de contraste intravesical para o diagnóstico de refluxo vesicoureteral (RVU). Serão incluídos 22 participantes na faixa etária pediátrica, divididos em grupos de acordo com o grau de refluxo vesicoureteral, conforme a classificação da sociedade internacional de refluxo. Os pacientes serão distribuídos em 6 grupos, de acordo com os achados da UCM. Um grupo será composto de pacientes que não apresentaram refluxo.

Os demais 5 grupos serão divididos segundo o grau de refluxo que apresentarem (de I a V, conforme a "International System of Reflux Grading in MCU").

Objetivo da Pesquisa: Comparar a US com contraste com a UCMR no diagnóstico do RVU e avaliar o custo, tempo de exame, complicações e viabilidade de implantação do método no serviço diagnóstico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Os riscos são mínimos, justificáveis em relação aos benefícios, considerando que o método diagnóstico utilizado atualmente como padrão ouro, a UCMR, expõe os pacientes a radiação ionizante.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Pesquisa com desenho bem elaborado e de interesse para a comunidade científica em âmbito local e internacional.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Termos de consentimento e assentimento elaborados de acordo com as normas vigentes.

Recomendações: Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Aprovado.

Situação do Parecer: Aprovado.

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Necessita Apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 20 de janeiro de 2016

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa – CAPPesq

Anexo D - Dados dos pacientes

Paciente	Lado	Sexo	Idade (anos)	Dimensão R	Espessura R	Ecogenidade R	Ecotextur R	Dilatação R	Diâmetro AP P	Dilatação U	Volume vesical máximo	Espessura parede vesical	Morfologia Bexiga	Conteúdo vesical	USG Reffluxo	UCM Reffluxo	Duração
1	D	F	84	7,8	0,5	Hiper	Hab	4	2	0,8	70	0,3	Irregular	Homo	4	4	22
2	D	M	6	4,6	0,9	Iso	M/N	0	0	0	30	0,1	Regular	Homo	0	0	15
3	D	F	9	5,1	0,8	Iso	Hab	0	0	0	30	0,1	Regular	Homo	0	0	17
4	D	M	4	5	0,9	Iso	Hab	0	0	0	15	0,1	Regular	Homo	0	0	19
5	D	F	15	6,8	1,2	Iso	Hab	1	0,7	0	40	0,1	Regular	Homo	0	0	12
6	D	M	72	4,5	0,6	Hiper	Hab	1	0,5	0,6	200	0,1	Trab	Homo	3	3	20
7	D	F	14	2,4	0,1	Hiper	C	0	0	0	25	0,1	Regular	Homo	0	0	16
8	D	F	2	5,6	0,7	Iso	Hab	0	0	0	30	0,1	Regular	Homo	0	0	13
9	D	F	84	7,8	1,5	Iso	Hab	0	0	0	120	0,2	Trab	Homo	0	0	23
10	D	F	72	9,4	1,2	Iso	Hab	0	0	0	220	0,1	Regular	Homo	0	0	21
11	D	M	9	6,4	1,3	Iso	Hab	0	0	0	30	0,1	Regular	Homo	0	0	10
12	D	M	156	8,5	1,3	Hiper	H	0	0	0	350	0,1	Regular	Homo	0	1	15
13	D	M	24	6,2	1,1	Iso	Hab	0	0	0	60	0,1	Regular	Homo	0	0	14
14	D	M	180	7,7	1,5	Hiper	H	0	0	0	420	0,2	Regular	Homo	0	1	12
15	D	F	132	8,1	1,3	Hiper	Hab	1	0,7	0,5	220	0,2	Trab	Homo	3	3	19
16	D	F	156	7,8	1	Hiper	H	1	0,9	0	70	0,3	Trab	Homo	3	3	16
17	D	M	132	5,5	0,6	Hiper	H	0	0	0	390	0,2	Trab	Homo	0	0	17
18	D	M	24	7,7	0,9	Iso	Hab	2	1,2	0,8	70	0,1	Regular	Homo	0	0	15
19	D	F	1	5,8	0,7	Iso	Hab	1	0,4	0	20	0,1	Regular	Homo	0	0	17
20	D	M	3	4,4	0,9	Iso	Hab	0	0	0	25	0,1	Regular	Homo	3	3	13
21A	D	F	72	4,4	0,2	Hiper	H/C	2	1	1,1	250	0,5	Irregular	Homo	5	5	23
21B	D	-		11,8	2,1	Hiper	Hab	2	1,2	1	250	0,5	Irregular	Homo	5	5	23
22	D	M	72	7,3	0,7	Hiper	Hab	3	1	0,4	120	0,4	Irregular	Homo	5	0	20
23	D	F	24	5,9	0,9	Iso	Hab	0	0,2	0	50	0,1	Regular	Homo	2	3	17
24A	D	M	48	4,1	0,5	Hiper	H/C	0	0	0	70	0,1	Regular	Homo	0	0	22
24B	D	-		9,2	1,4	Iso	Hab	0	0	0	70	0,1	Regular	Homo	3	4	22
25	D	2	5	7,1	0,9	Iso	Hab	4	3	0	30	0,1	Regular	Homo	0	0	16
26	D	M	84	7,3	1,3	Iso	Hab	0	0	0	100	0,1	Regular	Homo	0	0	29
27	D	M	1	5	0,7	Iso	Hab	1	0,5	0	20	0,1	Regular	Homo	0	0	11
28	D	M	23	5,7	0,4	Hiper	H	2	1	1	110	0,4	Irregular	Homo	5	5	14
29	D	F	48	7,6	1,2	Iso	Hab	0	0	0	120	0,2	Irregular	Debris	0	0	16
30	D	M	13	7,3	1,2	Iso	Hab	0	0	0	50	0,1	Regular	Homo	0	0	12

continua

continuação

Paciente	Lado	Sexo	Idade (anos)	Dimensão R	Espessura R	Ecogen-idade R	Ecotextur R	Dilatação R	Diâmetro AP P	Dilatação U	Volume vesical máximo	Espessura parede vesical	Morfologia Bexiga	Conteúdo vesical	USG Reffluxo	UCM Reffluxo	Duração
31	D	F	24	7	1,1	Iso	Hab	0	0	0,3	90	0,1	Regular	Homo	0	0	16
32	D	M	2	4,4	0,8	Iso	Hab	1	0,7	0	20	0,1	Regular	Homo	0	0	14
33	D	M	36	7,5	0,9	Iso	Hab	0	0	0	190	0,1	Regular	Homo	0	0	21
34	D	F	4	6,5	0,8	Iso	Hab	0	0	0	30	0,1	Regular	Homo	0	0	13
35	D	F	1	5,2	0,8	Iso	Hab	0	0	0	25	0,1	Regular	Homo	0	0	8
36	D	F	60	8	1,4	Iso	Hab	0	0	0	70	0,1	Regular	Homo	2	2	14
37	D	F	2	4,6	1	Iso	Hab	0	0	0	30	0,2	Trab	Homo	0	0	12
38	D	M	6	6,1	0,8	Iso	Hab	0	0	0	30	0,1	Regular	Homo	0	0	13
39	D	M	36	5,2	0,5	Hiper	H	3	2	1,5	80	0,4	Irregular	Homo	4	5	7
40	D	F	4	5,8	0,8	Iso	Hab	0	0	0	35	0,1	Regular	Homo	0	0	11
41	D	2	60	7,2	1,3	Iso	Hab	0	0	0	120	0,2	Trab	Homo	0	0	13
1	E	-	-	9,5	0,5	Hiper	Hab	4	2,5	0,7	-	-	-	-	4	4	-
2	E	-	-	4	1	Iso	M/N	0	0,2	0	-	-	-	-	0	0	-
3	E	-	-	5,1	0,8	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
4	E	-	-	5,2	1	Iso	Hab	1	0,4	0	-	-	-	-	0	0	-
5	E	-	-	6,4	0,3	Hiper	C	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
6	E	-	-	6,6	1,1	Hiper	Hab	1	0,5	0	-	-	-	-	0	0	-
7	E	-	-	7,2	1,4	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
8	E	-	-	5,4	0,5	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
9	E	-	-	8,6	1,6	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
10	E	-	-	8,1	1,1	Iso	Hab	1	0,8	0	-	-	-	-	2	2	-
11	E	-	-	6	1,3	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
12	E	-	-	10,1	0,9	Hiper	H	1	1,3	0	-	-	-	-	0	0	-
13	E	-	-	7,6	1,5	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
14	E	-	-	7,6	1	Hiper	H	0	0	0	-	-	-	-	2	2	-
15	E	-	-	7,9	1,2	Hiper	H	1	1	0,7	-	-	-	-	3	3	-
16	E	-	-	8	0,8	Hiper	H	0	0	0	-	-	-	-	4	4	-
17	E	-	-	5,2	0,4	Hiper	H	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
18	E	-	-	7,4	0,8	Iso	Hab	2	1,2	1,3	-	-	-	-	0	0	-
19	E	-	-	5,4	0,6	Iso	Hab	1	0,4	0	-	-	-	-	0	0	-

continua

conclusão

Paciente	Lado	Sexo	Idade (anos)	Dimensão R	Espessura R	Ecogen-idade R	Ecotextur R	Dilatação R	Diâmetro AP P	Dilatação U	Volume vesical máximo	Espessura parede vesical	Morfologia Bexiga	Conteúdo vesical	USG Reffluxo	UCM Reffluxo	Duração
20	E	-	-	5,9	1	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
21A	E	-	-	5,1	0,2	Hiper	H/C	2	1	1	-	-	-	-	5	5	-
21B	E	-	-	5,1	0,2	Hiper	H/C	2	1	0,7	-	-	-	-	5	5	-
22	E	-	-	9,3	0,7	Hiper	Hab	3	1,8	1,8	-	-	-	-	5	5	-
23	E	-	-	6,6	1	Iso	Hab	1	1	0	-	-	-	-	3	3	-
24A	E	-	-	3,8	0,5	Hiper	H/C	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
24B	E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	E	-	-	6,2	1	Iso	Hab	1	1	0	-	-	-	-	0	0	-
26	E	-	-	6,7	1	Iso	Hab	1	0,5	0	-	-	-	-	0	0	-
27	E	-	-	4,5	0,6	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
28	E	-	-	4,5	0,7	Hiper	H	2	1,2	1	-	-	-	-	5	5	-
29	E	-	-	8,6	1,3	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
30	E	-	-	8,1	1,6	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
31	E	-	-	6,7	1,5	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
32	E	-	-	4,9	0,8	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
33	E	-	-	7,3	0,8	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
34	E	-	-	6,4	1	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
35	E	-	-	5,5	0,9	Iso	Hab	1	0,7	0	-	-	-	-	0	0	-
36	E	-	-	8,5	1,3	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
37	E	-	-	5,6	1,1	Iso	Hab	1	0,6	0	-	-	-	-	2	2	-
38	E	-	-	6,4	1,1	Iso	Hab	4	2,5	0	-	-	-	-	0	0	-
39	E	-	-	5,7	0,6	Hiper	H	2	1,3	1,4	-	-	-	-	5	5	-
40	E	-	-	5,7	0,7	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-
41	E	-	-	7,5	1,1	Iso	Hab	0	0	0	-	-	-	-	0	0	-

D: direito; E: esquerdo; F: feminino; M: masculino; Hiper: hiperecogênico; Iso: isoecogênico; C: cisto/ H: heterogênea; H/C: heterogênea/cisto; Hab: habitual; M/N: microcalcificações/nefrocalcinoses; Trab: trabeculada; Homo: homogêneo.

9 REFERÊNCIAS

1. O'Brien K, Edwards A, Hood K, Butler CC. Prevalence of urinary tract infection in acutely unwell children in general practice: a prospective study with systematic urine sampling. *Br J Gen Pract.* 2013;63(607):e156-64.
2. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(4):302-8.
3. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
4. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol.* 2000;30(9):587-93.
5. Torres VE, Velosa JA, Holley KE, Kelalis PP, Stickler GB, Kurtz SB. The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. *Ann Intern Med.* 1980;92(6):776-84.
6. Shah KJ, Robins DG, White RH. Renal scarring and vesicoureteric reflux. *Arch Dis Child.* 1978;53(3):210-7.

7. Hicks CC, Woodard JR, Walton KN, Filardi GP. Hypertension as complication of vesicoureteral reflux in children. *Urology*. 1976;7(6):587-93.
8. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol*. 2007;178(2):647-51; discussion 50-1.
9. Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. The ureteral orifice: its configuration and competency. *J Urol*. 1969;102(4):504-9.
10. Sarhan OM, El-Ghoneimi AA, Helmy TE, Dawaba MS, Ghali AM, Ibrahim el HI. Posterior urethral valves: multivariate analysis of factors affecting the final renal outcome. *J Urol*. 2011;185(6 Suppl):2491-5.
11. Brereton RJ, Narayanan R, Ratnatunga C. Ureteric re-implantation in the neuropathic bladder. *Br J Surg*. 1987;74(12):1107-10.
12. Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A, Montini G, Rodrigo C, Taskinen S, Tuerlinckx D, Shope T. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr*. 2014;168(10):893-900.
13. Shaikh N, Haralam MA, Kurs-Lasky M, Hoberman A. Association of Renal Scarring With Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children. *JAMA Pediatr*. 2019 Oct 1;173(10):949-52.

14. Park YS. Renal scar formation after urinary tract infection in children. *Korean J Pediatr.* 2012;55(10):367-70.
15. Venhola M, Uhari M. Vesicoureteral reflux, a benign condition. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(2):223-6.
16. Bastos JM Netto, Rondon AV, Machado MG, Zerati M Filho, Nascimento RLP, Lima SVC, Calado AA, Barroso U Jr. Brazilian consensus on vesicoureteral reflux-recommendations for clinical practice. *Int Braz J Urol.* 2020;46(4):523-37.
17. Okarska-Napierala M, Wasilewska A, Kuchar E. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment, imaging - Comparison of current guidelines. *J Pediatr Urol.* 2017;13(6):567-73.
18. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Stein R, Dogan HS; European Association of Urology. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol.* 2012;62(3):534-42.
19. Craig A, Witte PG, Moody T, Harris K, Scott HW. Management of feline tibial diaphyseal fractures using orthogonal plates performed via minimally invasive plate osteosynthesis. *J Feline Med Surg.* 2018;20(1):6-14.
20. Johnin K, Kobayashi K, Tsuru T, Yoshida T, Kageyama S, Kawauchi A. Pediatric voiding cystourethrography: An essential examination for urologists but a terrible experience for children. *Int J Urol.* 2019;26(2):160-71.

21. Perisinakis K, Raissaki M, Damilakis J, Stratakis J, Neratzoulakis J, Gourtsoyiannis N. Fluoroscopy-controlled voiding cystourethrography in infants and children: are the radiation risks trivial? *Eur Radiol.* 2006;16(4):846-51.
22. Sidhu PS, Cantisani V, Deganello A, Dietrich CF, Duran C, Franke D, Harkanyi Z, Kosiak W, Miele V, Ntoulia A, Piskunowicz M, Sellars ME, Gilja OH. Role of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Paediatric Practice: An EFSUMB Position Statement. *Ultraschall Med.* 2017;38(1):33-43.
23. Duran C, Beltran VP, Gonzalez A, Gomez C, Riego JD. Contrast-enhanced Voiding Urosonography for Vesicoureteral Reflux Diagnosis in Children. *Radiographics.* 2017;37(6):1854-69.
24. Piskunowicz M, Świętoń D, Rybczyńska D, Czarniak P, Szarmach A, Kaszubowski M, Szurowska E. Comparison of voiding cystourethrography and urosonography with second-generation contrast agents in simultaneous prospective study. *J Ultrason.* 2016;16(67):339-47.
25. Kis E, Nyitrai A, Várkonyi I, Mátyus I, Cseprekál O, Reusz G, Szabó A. Voiding urosonography with second-generation contrast agent versus voiding cystourethrography. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(11):2289-93.

26. Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S, Chimenz R, Fede C, Visalli C, Scribano E. Harmonic US imaging of vesicoureteric reflux in children: usefulness of a second generation US contrast agent. *Pediatr Radiol.* 2004;34(6):481-7.
27. Papadopoulou F, Anthopoulou A, Siomou E, Efremidis S, Tsamboulas C, Darge K. Harmonic voiding urosonography with a second-generation contrast agent for the diagnosis of vesicoureteral reflux. *Pediatr Radiol.* 2009;39(3):239-44.
28. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol.* 1968;3(5):356-66.
29. Feinstein SB, Shah PM, Bing RJ, Meerbaum S, Corday E, Chang BL, Santillan G, Fujibayashi Y. Microbubble dynamics visualized in the intact capillary circulation. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(3):595-600.
30. Frinking PJ, de Jong N. Acoustic modeling of shell-encapsulated gas bubbles. *Ultrasound Med Biol.* 1998;24(4):523-33.
31. Goldberg BB, Liu JB, Forsberg F. Ultrasound contrast agents: a review. *Ultrasound Med Biol.* 1994;20(4):319-33.
32. Bokor D. Diagnostic efficacy of SonoVue. *Am J Cardiol.* 2000;86(4A):19G-24G.
33. Schneider M. Characteristics of SonoVue trade mark. *Echocardiography.* 1999;16(7, Pt 2):743-6.

34. Piscaglia F, Bolondi L, Italian Society for Ultrasound in M, Biology Study Group on Ultrasound Contrast A. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol.* 2006;32(9):1369-75.
35. Riccabona M. Application of a second-generation US contrast agent in infants and children--a European questionnaire-based survey. *Pediatr Radiol.* 2012;42(12):1471-80.
36. Dijkmans PA, Juffermans LJ, Musters RJ, van Wamel A, ten Cate FJ, van Gilst W, et al. Microbubbles and ultrasound: from diagnosis to therapy. *Eur J Echocardiogr.* 2004;5(4):245-56.
37. Shen C-C, Chou Y-H, Li P-C. Pulse Inversion Techniques in Ultrasonic Nonlinear Imaging. *J Med Ultrasound.* 2005;13(1):3-17.
38. de Bessa J Jr, de Carvalho Mrad FC, Mendes EF, Bessa MC, Paschoalin VP, Tiraboschi RB, Sammour ZM, Gomes CM, Braga LH, Bastos Netto JM. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2015 May;193(5 Suppl):1772-7.

39. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A, Heininger U, Agyeman P, Asner S, Berger C, Bielicki J, Kahlert C, Kottanattu L, Meyer Sauteur PM, Paioni P, Posfay-Barbe K, Relly C, Ritz N, Zimmermann P, Zucol F, Gobet R, Shavit S, Rudin C, Laube G, von Vigier R, Neuhaus TJ. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children. *Eur J Pediatr.* 2021;180(3):663-674. Erratum in: *Eur J Pediatr.* 2020 Oct 1.
40. Albin TA, Abd-El-Barr MM, Carvounis PE, Iyer MN, Lakhanpal RR, Pennesi ME, et al. Long-term retinal toxicity of intravitreal commercially available preserved triamcinolone acetonide (Kenalog) in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(1):390-5.
41. Knudson MJ, Austin JC, McMillan ZM, Hawtrey CE, Cooper CS. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 2):1684-8.
42. Brandstrom P, Esbjorner E, Herthelius M, Swerkersson S, Jodal U, Hansson S. The Swedish reflux trial in children: III. Urinary tract infection pattern. *J Urol.* 2010;184(1):286-91.
43. Radmayr C, Schwentner C, Lunacek A, Karatzas A, Oswald J. Embryology and anatomy of the vesicoureteric junction with special reference to the etiology of vesicoureteral reflux. *Ther Adv Urol.* 2009;1(5):243-50.

44. Hutch JA. Vesico-ureteral reflux in the paraplegic: cause and correction. *J Urol.* 1952;68(2):457-69.
45. Iannaccone G, Panzironi PE. Ureteral reflux in normal infants. *Acta Radiol.* 1955;44(6):451-6.
46. Hodson CJ, Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflex. *Clin Radiol.* 1960;11:219-31.
47. Edwards D, Normand IC, Prescod N, Smellie JM. Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Br Med J.* 1977;2(6082):285-8.
48. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A; North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008;121(6):e1489-94.
49. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics.* 2006;117(3):626-32.
50. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, Kropp BP, Skoog SJ, Nelson CP, Moxey-Mims M, Chesney RW, Carpenter MA. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2367-76.

51. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, Hodson EM, Carapetis JR, Cranswick NE, Smith G, Irwig LM, Caldwell PH, Hamilton S, Roy LP; Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) Investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med.* 2009 Oct 29;361(18):1748-59.
52. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, Raymond F, Grellier A, Hazart I, de Parscau L, Salomon R, Champion G, Leroy V, Guigonis V, Siret D, Palcoux JB, Taque S, Lemoigne A, Nguyen JM, Guyot C. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol.* 2008 Feb;179(2):674-9; discussion 679.
53. Bridge RA, Roe CW. The grading of vesicoureteral reflux: a guide to therapy. *J Urol.* 1969;101(6):821-3.
54. Agrawalla S, Pearce R, Goodman TR. How to perform the perfect voiding cystourethrogram. *Pediatr Radiol.* 2004;34(2):114-9.
55. Papadopoulou F, Efremidis SC, Oiconomou A, Badouraki M, Panteleli M, Papachristou F, Soteriou I. Cyclic voiding cystourethrography: is vesicoureteral reflux missed with standard voiding cystourethrography? *Eur Radiol.* 2002 Mar;12(3):666-70.

56. Kirsch AJ, Arlen AM, Leong T, Merriman LS, Herrel LA, Scherz HC, Smith EA, Srinivasan AK. Vesicoureteral reflux index (VURx): a novel tool to predict primary reflux improvement and resolution in children less than 2 years of age. *J Pediatr Urol.* 2014 Dec;10(6):1249-54.
57. Alexander SE, Arlen AM, Storm DW, Kieran K, Cooper CS. Bladder volume at onset of vesicoureteral reflux is an independent risk factor for breakthrough febrile urinary tract infection. *J Urol.* 2015;193(4):1342-6.
58. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol.* 1985;15(2):105-9.
59. Hendee WR, Edwards FM. ALARA and an integrated approach to radiation protection. *Semin Nucl Med.* 1986;16(2):142-50.
60. Travassos LV, Boechat MCB, Santos EN, Oliveira SRd, Silva MOd, Carvalho ACP. Avaliação das doses de radiação em uretrocistografia miccional de crianças. *Radiol Bras.* 2009;42:21-5.
61. Piscitelli A, Galiano R, Serrao F, Concolino D, Vitale R, D'Ambrosio G, Pascale V, Strisciuglio P. Which cystography in the diagnosis and grading of vesicoureteral reflux? *Pediatr Nephrol.* 2008 Jan;23(1):107-10.

62. Saraga M, Stanicic A, Markovic V. The role of direct radionuclide cystography in evaluation of vesicoureteral reflux. *Scand J Urol Nephrol*. 1996;30(5):367-71.
63. Fettich J, Colarinha P, Fischer S, Frökier J, Gordon I, Hahn K, Kabasakal L, Mann M, Mitjavila M, Olivier P, Piepsz A, Porn U, Roca I, Sixt R, van Velzen J. Guidelines for direct radionuclide cystography in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(5):B39-44.
64. De Sadeleer C, De Boe V, Keuppens F, Desprechins B, Verboven M, Piepsz A. How good is technetium-99m mercaptoacetyltriglycine indirect cystography? *Eur J Nucl Med*. 1994;21(3):223-7.
65. Lim R. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: evolving practices and current controversies in pediatric imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(5):1197-208.
66. Asanuma H, Matsui Z, Satoh H, Asai N, Nukui C, Aoki Y, Mizuno R, Oya M. Color Doppler Ultrasound Evaluation of Ureteral Jet Angle to Detect Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol*. 2016;195(6):1877-82.
67. Park YW, Kim MJ, Han SW, Kim DW, Lee MJ. Meaning of ureter dilatation during ultrasonography in infants for evaluating vesicoureteral reflux. *Eur J Radiol*. 2015;84(2):307-11.
68. Kljucsevsek D, Kljucsevsek T, Kersnik Levart T, Kenda RB. Ureteric jet Doppler waveform: is it a reliable predictor of vesicoureteric reflux in children? *Pediatr Nephrol*. 2009;24(2):313-8.

-
69. Kaneko K, Kuwatsuru R, Fukuda Y, Yamataka A, Yabuta K, Katayama H, Miyano T. Contrast sonography for detection of vesicoureteral reflux. *Lancet*. 1994 Sep 3;344(8923):687.
 70. Darge K. Diagnosis of vesicoureteral reflux with ultrasonography. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(1):52-60.
 71. Chua ME, Mendoza JS, Ming JM, Dy JS, Gomez O. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced voiding urosonogram using second-generation contrast with harmonic imaging (CEVUS-HI) study for assessment of vesicoureteral reflux in children: a meta-analysis. *World J Urol*. 2019;37(10):2245-55.
 72. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*. 1993;23(6):478-80.
 73. Kirkwood BR, Sterne JA. *Essential medical statistics*. New Jersey: John Wiley & Sons; 2010.
 74. Chua ME, Kim JK, Mendoza JS, Fernandez N, Ming JM, Marson A, Lorenzo AJ, Lopes RI, Takahashi MS. The evaluation of vesicoureteral reflux among children using contrast-enhanced ultrasound: a literature review. *J Pediatr Urol*. 2019 Feb;15(1):12-17.

75. Wong LS, Tse KS, Fan TW, Kwok KY, Tsang TK, Fung HS, Chan W, Lee KW, Leung MW, Chao NS, Tang KW, Chan SC. Voiding urosonography with second-generation ultrasound contrast versus micturating cystourethrography in the diagnosis of vesicoureteric reflux. *Eur J Pediatr.* 2014;173(8):1095-101.
76. Ntoulia A, Back SJ, Shellikeri S, Poznick L, Morgan T, Kerwood J, Christopher Edgar J, Bellah RD, Reid JR, Jaramillo D, Canning DA, Darge K. Contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS) with the intravesical administration of the ultrasound contrast agent Optison™ for vesicoureteral reflux detection in children: a prospective clinical trial. *Pediatr Radiol.* 2018;48(2):216-26.
77. Wozniak MM, Pawelec A, Wieczorek AP, Zajaczkowska MM, Borzecka H, Nachulewicz P. 2D/3D/4D contrast-enhanced voiding urosonography in the diagnosis and monitoring of treatment of vesicoureteral reflux in children - can it replace voiding cystourethrography? *J Ultrason.* 2013;13(55):394-407.
78. Darge K. Voiding urosonography with ultrasound contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. I. Procedure. *Pediatr Radiol.* 2008;38(1):40-53.