

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS	2
ABSTRACT	3
RESUMO	4
I – Contexto	5
II - Objetivo	7
III - Aquisição de evidência	8
IV - Síntese da evidência.....	9
A - Patologia do trato urinário baixo	10
B - Estudo do aparelho urinário baixo em doentes com DRCT candidatos a transplante renal	16
C- Abordagem da PTUB.....	20
D - Estratégias de abordagem da anomalia do trato urinário baixo e seu <i>timing</i>	26
E - O Transplante	35
F - Complicações, Sobrevivência e Seguimento	37
G - Abordagens futuras	43
V - DISCUSSÃO	48
VI - CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
OUTRAS LEITURAS.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS

AB – antibioterapia
DRC – doença renal crónica
DRCT - doença renal crónica terminal
ITU – infeção do trato urinário
P - pressão
PTUB – patologia do trato urinário baixo
RVU – refluxo vesico-uretérico
TFG – taxa de filtração glomerular
VUP – válvulas da uretra posterior

RENAL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH LOWER URINARY TRACT DYSFUNCTION

ABSTRACT

Context: Lower urinary tract dysfunction encloses several pathologies that can lead to end stage renal disease. It is well known that the treatment of choice of end stage renal disease is renal transplantation. These patients require a specific approach to manage lower urinary tract function in order to obtain good results with renal transplantation.

Objective: Our goal is to review the strategies and results of renal transplantation in patients with end stage renal disease caused by urinary tract pathologies and summarize the best approaches to these patients in order to provide better graft and patient survival.

Evidence Acquisition: We reviewed relevant published data found on Pubmed, Web of knowledge, B-on, Elsevier, Science Direct, giving primacy to review studies or comparative studies with large samples, selecting articles from 2000 to present.

Evidence Synthesis: Renal transplantation can be successfully employed in patients with history of lower urinary tract dysfunction with comparable results to transplanted groups without this condition. Recent advances on surgical techniques are available to create a new and adapted lower urinary tract in order to maintain adequate graft function.

Conclusions: Lower urinary tract dysfunction is no longer a contraindication to renal transplantation and its proper management allows very good results.

TRANSPLANTAÇÃO RENAL EM DOENTES COM DISFUNÇÃO DO TRATO URINÁRIO BAIXO

RESUMO

Contexto: A disfunção do trato urinário baixo engloba um conjunto de patologias que podem levar à doença renal crónica terminal (DRCT). Está bem estabelecido que o tratamento de escolha para a DRCT é o transplante renal. Este grupo de doentes requer uma abordagem específica da sua patologia de base por forma a obter resultados satisfatórios com o transplante.

Objetivo: Pretendemos rever quais as estratégias de transplantação renal em doentes com insuficiência renal terminal causada por disfunção do trato urinário baixo, bem como os resultados obtidos, por forma a sintetizar quais as que permitem melhor sobrevivência individual e do enxerto.

Aquisição de evidência: Analisámos estudos relevantes publicados na literatura, tendo como fontes Pubmed, Web of Knowledge, B-on, Elsevier, Sciente Direct, dando primazia a estudos de revisão ou estudos comparativos de larga escala, seleccionando artigos desde o ano 2000 até ao presente.

Síntese de evidência: A transplantação renal pode ser aplicada com sucesso em doentes com antecedentes de patologia do trato urinário baixo, obtendo resultados comparáveis com aqueles grupos sem esta condição. Os avanços recentes nas técnicas cirúrgicas permitem criar um trato urinário baixo novo e adaptado capaz, de manter a boa função do enxerto.

Conclusões: A patologia do trato urinário baixo já não é considerada uma contraindicação à transplantação renal e a sua abordagem e tratamento apropriados permitem alcançar resultados bastante satisfatórios.

I – Contexto

De acordo com a Sociedade Internacional de Nefrologia, a doença renal crónica (DRC) refere-se a alterações renais estruturais e/ou funcionais durante um período superior a 3 meses e com impacto no estado de saúde. É classificada com base na sua causa, taxa de filtração glomerular e albuminúria. Embora apenas 1% destes doentes venha a necessitar de técnicas de substituição da função renal, o tratamento da doença renal crónica é o mais caro de todas as doenças crónicas, sendo que esta patologia reduz significativamente a esperança de vida [1].

O estudo ‘Global Burden of Disease’ feito em 2010 coloca a doença renal crónica no 18º lugar na lista de causas de morte globais (mortalidade anual de 16,3 por 100.000) [2]. Vivekanand *et. al.* [3] com base em dados fornecidos pela Sociedade Latinoamericana de Nefrologia e Hipertensão, relatam valores de incidência anual de doença renal terminal em Portugal rondando os 240 por milhão de habitantes, sendo o 8º país com maior incidência, e o 3º país com maior prevalência – 1400 por milhão de habitantes.

As causas de DRC progressiva são paralelas à maioria das causas de doença renal terminal. A Diabetes Mellitus e a hipertensão arterial são responsáveis pela maioria dos casos (71,2%), seguindo-se as doenças glomerulares (7,2%) (tabela 1). As primeiras são as duas principais causas de DRC nos países desenvolvidos, enquanto que as glomerulonefrites prevalecem em países subdesenvolvidos, como a África Subsaariana e a Ásia [2].

Em doentes com menos de 40 anos, a DRC é comumente causada por glomeruloesclerose focal segmentar, lúpus eritematoso sistémico (LES) e anomalias congénitas do trato urinário ou glomerulonefrite membranosa.

O transplante renal é o tratamento de escolha para a maioria dos doentes com insuficiência renal crónica terminal, apresentando melhores resultados que a terapêutica dialítica, apesar dos seus recentes avanços e melhorias. A doença renal terminal refere-se a um estágio da DRC no qual a acumulação de toxinas, líquidos e eletrólitos origina a síndrome

urémica, a qual evolui para a morte, a menos que haja um tratamento substitutivo, como a diálise ou o transplante renal. De acordo com dados da Sociedade Portuguesa de Transplantação, a transplantação renal em Portugal tem alcançado valores de sobrevivência do enxerto cada vez maiores ao longo das décadas, atingindo os 91% no 1º ano, 84.2% aos 5 anos e 74.1% aos 10 anos [4].

Tabela 1 – Percentagens relativas da DRCT por etiologia renal primária [5]

Diagnóstico	%
Diabetes Mellitus	44.4
Hipertensão arterial	26.8
Glomerulonefrite	7.2
Doença renal quística	2.4
Causas urológicas	1.5
Todas as outras	16.8
Indeterminada	1.5

Existe um subgrupo de doentes cuja causa de DRC é a patologia do trato urinário baixo. Esta, congénita ou adquirida, altera a fisiologia do aparelho urinário no que concerne aos processos normais de eliminação de urina, comportando-se a longo prazo como uma uropatia obstrutiva, sendo o rim o órgão que mais sofre com a acumulação de urina a montante da porção do trato urinário afetado. Assim, a transplantação renal nestes doentes deve ser conjugada com a correção da patologia subjacente, caso contrário, o novo rim tornar-se-ia novamente insuficiente. A abordagem da patologia do trato urinário baixo pode ser feita medica e /ou cirurgicamente, visando restabelecer a eliminação adequada de urina desde o rim até à uretra, de forma a minimizar refluxo e infeções ou então a derivação adequada deste fluído.

II - Objetivo

O propósito deste trabalho é fazer uma revisão crítica sobre a transplantação renal em doentes com patologia do trato urinário baixo, focando de uma forma atenta as possíveis abordagens médicas e cirúrgicas que visam a correção da sua anatomofisiologia com vista ao maior sucesso desta técnica.

III - Aquisição de evidência

Efetuámos uma pesquisa da literatura recente mais representativa deste tema, tendo como recurso as seguintes bases de dados: Pubmed, Science Direct, Elsevier, B-On, Web Of Knowledge, cujo acesso é fornecido através da Biblioteca Central dos Serviços de Documentação dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

As palavras-chave utilizadas foram: lower urinary tract disfunction/reconstruction, renal transplant, kidney transplant, bladder disfunction, chronic renal disease. Damos primazia aos artigos mais recentes, seleccionando revisões entre 2000 e 2013, dando mais ênfase a artigos cuja amostra e métodos se mostraram mais adequados.

IV - Síntese da evidência

O trato urinário baixo funcional, consiste num conjunto de estruturas cuja função conjunta é armazenar urina sob baixas pressões de enchimento e de armazenamento vesical, promovendo continência da urina, sendo esta expulsa periódica e completamente sob ação voluntária, novamente sob baixas pressões em momentos socialmente oportunos. As anomalias do trato urinário baixo dificultam o normal armazenamento da urina na bexiga e/ou a sua eliminação a baixas pressões. A bexiga é atingida neste tipo de patologia, readaptando-se e perdendo a longo prazo a capacidade de impedir o retrocesso de urina para o rim. A ascensão e retenção de urina no rim vai ter repercussões na sua função, diminuindo a taxa de filtração glomerular bem como o fluxo sanguíneo na medula renal, abrindo o caminho para a instalação da doença renal crónica.

A - Patologia do trato urinário baixo

De acordo com a North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, as anomalias do trato urinário são responsáveis por mais de 40% das causas de DRC terminal em idades pediátricas [6]. Na idade adulta estas são responsáveis por cerca de 15% [7]. Podem ser congénitas ou adquiridas, sendo as primeiras passíveis de diagnóstico ainda *in útero*. No âmbito desta revisão importa pois enumerar as anomalias do trato urinário baixo que cursam com DRCT e cujos portadores poderão ser suscetíveis de transplantação renal. Dentro das congénitas incluem-se: Síndrome de Prunne-Belly, Síndrome de Vater, mielodisplasia, mielomeningocelo, espinha bífida, extrofia vesical, malformações da cloaca, ânus imperfurado, ureterocelo ectópico, hipoplasia vesical, valvas vesicais, valvas da uretra posterior, sendo possível a coexistência de aplasia, hipoplasia ou displasia renal. Há também anomalias que podem ser congénitas ou adquiridas ao longo da vida. São elas o refluxo vesico-uretérico e a disfunção vesical funcional (bexiga neurogénica, hipofuncionante ou hiperativa). As patologias do trato urinário baixo (PTUB) adquiridas englobam: a disfunção vesical de causa infecciosa (tuberculose, bilharziase), a cistite intersticial, a disfunção vesical por patologia obstrutiva - hiperplasia benigna da próstata, apertos uretrais, hiperatividade do esfíncter externo da uretra, dissinergia detrusor/esfíncter, colo vesical disfuncional, carcinoma de células de transição da bexiga e ureteres.

Há PTUB menos suscetíveis de causar DRCT ou que não evoluem para transplantação renal, tais como o cancro da próstata, a fimose e a incontinência urinária.

Inicialmente Wein (1981) propôs classificar as anomalias funcionais do trato urinário baixo tendo em conta a função e região anatómica afetadas.

- 1) Disfunção de armazenamento da urina
- 2) Disfunção de esvaziamento da urina
- 3) Disfunção combinada

E ainda consoante a região anatómica afetada:

- A) Disfunção vesical (hiper ou hipoativa)
- B) Disfunção extra-vesical (hiper ou hipoativa)
- C) Disfunção combinada (vesical e extra-vesical)

Entretanto, foram surgindo outros sistemas de classificação, dividindo as anomalias do trato urinário baixo em i) neurogénicas, ii) malformações congénitas, iii) obstrução ao esvaziamento vesical, iv) doença vesical adquirida. (referência desta classificação)

Assim, podemos agrupar as PTUB supracitadas neste sistema:

- i) Etiologia neurogénica: mielodisplasia, mielomeningocele, espinha bífida, traumatismos vertebromedulares.
- ii) Malformações congénitas: Síndrome de Prunne Belly, Síndrome de Vater, extrofia vesical, malformações da cloaca, ânus imperfurado, ureterocelo ectópico.
- iii) Obstrução ao esvaziamento vesical: hipoplasia vesical, hipoplasia/atrésia uretral valvas vesicais, valvas da uretra posterior.
- iv) Doenças adquiridas: bexigas cicatriciais por radioterapia, tuberculose, fibrose, pós-inflamação, entre outras.

Todas elas vão comprometer a normal função do trato urinário baixo, podendo ter repercussões a nível do trato urinário alto.

A respeito das PTUB congénitas há que dar especial atenção à sua possibilidade de diagnóstico pré-natal através das ecografias de rotina. O seu diagnóstico precoce pode levar à intervenção ainda *in útero*, dependendo da severidade da patologia, evitando consequências

nefastas relativas ao oligoâmnios que uma patologia obstrutiva acarreta, bem como retardando ou prevenindo anomalias na embriogénese renal.

Uma disfunção vesical grave tem efeitos deletérios na função renal, quer se trate de rins nativos ou de rins transplantados. Assim, o principal problema que se coloca perante um transplante renal nestes doentes é a obtenção uma boa função vesical (nativa ou neobexiga) para preservar o enxerto. Para tal há que avaliar as possíveis intervenções a nível do trato urinário disfuncional que promovam a melhoria da sua capacidade de armazenar e expelir a urina.

Em idades pediátricas, o mielomeningocelo e as valvas da uretra posterior (VUP) são as causas mais frequentes de DRC terminal [8] , sendo que as VUP afetam predominantemente crianças do sexo masculino. Durante a infância, a obstrução do trato urinário baixo é responsável por 16% dos transplantes renais [9]. No entanto, a obstrução fetal do trato urinário baixo é um considerado um distúrbio raro, afetando 2.2 por 10.000 nascimentos [10]. Neste tipo de patologia, em que há uma resistência ao esvaziamento vesical, a recuperação da função renal após a desobstrução vai depender do seu grau e da duração da mesma. As repercussões podem afetar todo o trato urinário a montante da obstrução. Perante retenção da urina na bexiga, esta vai hipertrofiar e sofrer hiperplasia do detrusor, com aumento do tecido conjuntivo em resposta à sobrecarga de pressão exercida. Consequentemente há perda de sensibilidade neste órgão, hipercontractilidade, baixa complacência ou acomodação e eventual falência miogénica, tudo isto podendo culminar em incontinência vesical e esvaziamento incompleto. A disfunção vesical pode apresentar-se de quatro modos distintos, no que respeita à sua urodinâmica: falência miogénica, hiperactividade vesical, baixa complacência e elevada pressão de esvaziamento[11]. De todos eles, a baixa complacência é a que mais contribui para a perda de função renal. Se a funcionalidade vesical for recuperada a tempo e a patologia

obstrutiva for corrigida, a insuficiência renal pode ser evitada ou revertida. Este tipo de patologia pode ainda cursar com displasia renal, na medida em que, caso comece a ter efeitos deletérios ainda *in útero*, os rins não vão desenvolver-se dentro da normalidade e então haverá insuficiência do órgão por falha na sua organogênese.

As altas pressões vesicais atingidas, como consequência da resistência de drenagem da urina, propiciam refluxo vesico-uretérico (RVU) que por si só pode ter efeitos deletérios sobre o rim, mesmo antes de se instalar disfunção vesical. No caso de VUP, este fenómeno melhora significativamente após a sua ablação. No entanto isto pode não ser suficiente para evitar a deterioração das funções vesical e renal, requerendo intervenção a nível vesical. Apesar da maioria dos casos de VUP evoluir para DRCT ainda na infância, há alguns pacientes que não desenvolvem esta condição até atingirem a idade adulta [12]. A variabilidade de manifestações desta patologia pode condicionar desde mortes infantis, com menos de um ano de idade, até aparecimento da DRCT apenas na idade adulta [12]. Isto alerta para a necessidade de um seguimento adequado destes indivíduos desde o momento em que lhes é diagnosticada a presença de VUP, que pode ser perfeitamente exequível numa das ecografias pré-natais, pela deteção de hidronefrose. Nestes doentes, uma apresentação precoce de valores de creatinina elevados, a ocorrência de pneumotórax, RVU bilateral e ITU de repetição foram associados a um maior risco de desenvolvimento de DRCT. A hipoplasia pulmonar e a dificuldade respiratória são bem documentadas em recém-nascidos com VUP severas. Deste modo, a ocorrência de pneumotórax é um indicador facilmente observável que reflete esta condição, estando assim associado a pior evolução da função renal [12]. Associado à VUP está o surgimento da síndrome da bexiga valvar (*valve bladder syndrome*). Este pode ter impacto negativo não só nos rins nativos como no futuro transplante. Como tal o diagnóstico

precoce e a aquisição de um reservatório vesical funcional é mandatório na evicção da deterioração renal bem como preparação para transplante [13].

O RVU, uni ou bilateral, pode evoluir para DRC terminal (DRCT). As suas complicações major nos rins nativos, quando persistente, são a infecção do trato urinário (ITU), pielonefrite e bacteriémia [14]. A progressão para DRC está relacionada com a severidade do refluxo. Em consequência das pielonefrites de repetição surgem cicatrizes do parênquima renal cujo tratamento médico adequado pode prevenir a perda de função. O RVU primário refere-se à anomalia da inserção do ureter na bexiga, permitindo a passagem retrógrada de urina que, associada a múltiplas cicatrizes renais pode condicionar DRCT por nefropatia de refluxo. Normalmente esta cursa ainda com nefropatia intersticial, hipertensão e proteinúria. O RVU é responsável por 7 a 17 % das DRC terminais em idades pediátricas [15] e 10% a 30% em idades adultas [14]. É detetado pela uretrocistografia miccional e pode ser corrigido por via endoscópica através da injeção sub-urotelial de material sintético, com resultados positivos. O RVU presente desde idades pediátricas pode expressar-se apenas em idades adultas. Alguns casos resolvem espontaneamente durante a infância, sem danificar a função renal. A nefropatia de refluxo deve ser sempre pesquisada em adultos com DRCT de etiologia desconhecida [15].

Um tipo de patologia que cursa com obstrução ao fluxo urinário desde a bexiga até à uretra é a hiperplasia benigna da próstata, bem como a contratura do colo vesical e ainda apertos uretrais. Quando o colo vesical não consegue uma abertura suficiente aquando do esvaziamento vesical, estamos perante um colo disfuncional, sendo esta patologia rara e mais encontrada em homens de meia idade. No entanto, estas patologias não são frequentemente detetadas como etiologia da DRCT.

Uma vasta área da patologia vesical é dedicada às disfunções vesicais de origem neurogénica. Esta patologia, mesmo com abordagem médica precoce com recurso a autogaliação intermitente e anticolinérgicos, muitas vezes requer reconstrução do trato urinário baixo por forma a preservar a função renal [16].

B - Estudo do aparelho urinário baixo em doentes com DRCT candidatos a transplante renal

Muitos doentes com DRCT sofreram de distúrbios do trato urinário baixo não diagnosticados que, no passado, praticamente os excluíaam como candidatos a transplantação renal [17]. A incidência de disfunção do trato urinário baixo em doentes dialisados na Europa ronda os 7.6% nos adultos e 25% nas crianças [17]. O estudo do aparelho urinário prévio ao transplante renal é então mandatório, por forma a identificar e caracterizar a disfunção presente. A capacidade vesical, a sua complacência, continência e esvaziamento são parâmetros importantes a avaliar antes do transplante [18]. Com o intuito de diagnosticar e caracterizar a patologia urológica existente, tendo em vista o seu tratamento e/ou otimização do trato urinário nativo é importante distinguir entre bexiga disfuncionalizada ou bexiga patológica. A bexiga disfuncionalizada pode tornar-se utilizável quando combinada com técnicas médicas e/ou cirúrgicas. Na impossibilidade de utilizar a bexiga nativa, há que considerar estratégias alternativas, como sejam a realização de derivações urinárias, neobexigas ortotópicas ou ainda e hipoteticamente, a transplantação de bexiga ou técnicas de engenharia tecidual.

Em doentes que mantenham diurese, é adequado recolher um diário miccional, efetuar uma ecografia renovesical (antes e depois da micção) e realizar uma uretrocistografia retrógrada e permiccional [19]. A uretrocistografia miccional deve ser efetuada rotineiramente em doentes com PTUB candidatos a transplante por forma a avaliar a presença de refluxo, capacidade vesical e resíduo pós-miccional, bem como avaliar a integridade uretral. Em casos de suspeita de disfunção vesical, como nos casos de válvulas da uretra posterior, disrafismo medular ou obstrução evidenciada pela uretrocistografia, deve efetuar-se estudo urodinâmico [20], estando também indicado em doentes que tenham estado tido longos períodos de anúria antes da transplantação, que tenham história de infeções do trato urinário de repetição,

incontinência vesical, cirurgia ao trato urinário prévia, derivação urinária ou ureterohidronefrose [8]. O estudo urodinâmico permite testar e medir a função do trato urinário inferior, que, como já referido, tem como principal função armazenar urina sob baixas pressões e voluntariamente eliminá-la de forma completa, sem retenção ou hiperdistensão das estruturas que o compõem. Apesar de não haver indicações precisas para se efetuar um estudo urodinâmico, sabe-se que este tem a sua maior utilidade quando é necessário esclarecer quadros clínicos com sintomas do trato urinário baixo ou incontinência, bem como por forma a determinar o impacto negativo da doença a nível do trato urinário superior, mesmo que não haja sintomas do trato urinário inferior. Assim é possível delinear a melhor intervenção médica e/ou cirúrgica possível, bem como confirmar o seu sucesso após a sua execução.

A ressonância magnética ou a tomografia computadorizada podem ter aplicabilidade em situações especiais, como por exemplo, para avaliar a dilatação uretérica e planejar adequadamente a sua reconstrução [8]. Há no entanto restrições no uso de gadolínio em doentes urémicos. Bexigas pequenas podem requerer enchimentos vesicais repetidos prévios por forma a restabelecer alguma da sua capacidade e então depois serem estudadas mais adequadamente por estudo urodinâmico. Raramente é necessário recorrer a uretrocistoscopia para avaliar a bexiga e a uretra, a menos que haja fortes indicações de obstrução infravesical, como é o caso das VUP, em que este exame é adequado, na vigência de ablação apropriada.

Exames contrastados são importantes no caso de existência prévia de derivações ou reservatórios onde venha a ser inserido o(s) uretere(s) [21].

Barry *et. al.* utilizaram como definição de função vesical adequada a verificação de três parâmetros: 1) ausência de sinais ou sintomas do trato urinário baixo, 2) ausência de volume residual pós-miccional ou volume residual mínimo detetado à ecografia renovesical, 3)

volume e acomodação vesicais adequadas, com estabilidade do detrusor e ausência de extravasamento urinário documentadas pelo estudo urodinâmico [22].

A tuberculose vesical, bem como outras patologias que cursem com fibrose e atrofia, reduzindo o volume a sua acomodação vesicais, podem não ser suscetíveis de avaliação por estudo urodinâmico.

Com base nos exames já referidos, importa estabelecer-se critérios para a utilização da bexiga nativa (tabela 2).

Tabela 2 – Resumo de alguns critérios para utilização da bexiga nativa em transplantação renal

Critério	Adultos	Crianças	Instrumento
Capacidade Vesical	> 300 mL < 500 mL	$(idade/2 + 6) \times 28.35$ (mL)	Diário miccional
P. Vesical	< 40 cmH ₂ O	< 40 cmH ₂ O	Estudo UD
Esterilidade	> 10 ⁵ CFU/mL jacto médio		Uroculturas
Sem obstrução	Q máx > 18-25 mL/s		Urofluxometria
Sem Resíduo Pós-Miccional	< 40% capacidade vesical	< 20 mL	Ecografia

Abordagem do doente antes do transplante renal

Os doentes com DRCT propostos para transplante renal eletivo são avaliados de forma a determinar o risco pré-operatório: relacionado com o doente, com o procedimento em específico e com a anestesia. Entre estes fatores, sabe-se que doentes que requeiram procedimentos vesicais complexos se encontram em maior risco.

Alguns doentes podem necessitar de nefroureterectomia pré-transplante, como é o caso de infeções do trato urinário recorrentes, ureterohidronefrose, RVU (principalmente nas suas formas graves, com consequências sistémicas como a hipertensão arterial) [21].

Esta avaliação pré-transplante deve averiguar potenciais contra-indicações ao transplante tais como neoplasias e infeções em curso.

C- Abordagem da PTUB

A principal questão que se coloca face ao transplante renal neste tipo de doentes é saber se o seu trato urinário baixo é passível de reconstrução, principalmente no que respeita à bexiga. Na ausência de condições para utilizar a bexiga nativa, opções frequentes são a cistoplastia de aumento, criação de neobexiga ortotópica, ou derivação urinária [23].

Existem vários tipos de intervenções promotoras do esvaziamento vesical (tabela 3). O objetivo é adquirir uma bexiga estável, com baixas pressões, continente e passível de esvaziamento completo. As várias intervenções podem estar diretamente relacionadas com a bexiga, visando aumentar a pressão intravesical e/ou facilitar a contração do detrusor, entre elas a manobra de Valsalva ou compressão abdominal externa.

Determinadas manobras, treino vesical ou drenagens posturais são capazes de promover ou iniciar a contração reflexa do detrusor. A alteração dos hábitos intestinais pode também ter efeito benéfico. Terapêuticas farmacológicas, orais ou intravesicais, tais como parassimpaticomiméticos, antagonistas alfa adrenérgicos ou antagonistas opióides podem também conseguir aumentar a pressão intravesical e promover a contração do detrusor, graças à enorme variedade de recetores presentes neste músculo, tornando-o responsivo a uma enorme variedade de moléculas neurotransmissoras. É também possível recorrer à estimulação elétrica diretamente na bexiga, raízes nervosas que a inervam ou diretamente na medula espinhal. Esta estimulação pode também ser feita por via transuretral. Há ainda neste campo a possibilidade de fazer neuromodulação. Terapêuticas reconstrutivas incluem a cistoplastia de redução ou a mioplastia, visando reduzir bexigas demasiado hipertrofiadas e já pouco complacentes. A engenharia de tecidos representa uma possibilidade futura de modificar as características do detrusor, promovendo a recuperação da sua funcionalidade.

Tabela 3 – Terapêuticas promotoras do esvaziamento vesical

Relacionadas com a bexiga (↑P. intra vesical e/ou facilitar a contração vesical)
Manobra de Valsalva, compressão externa
Promoção/iniciação de contração reflexa
Terapêutica farmacológica (oral ou intravesical)
Estimulação elétrica
Cistoplastia de redução
Mioplastia
Engenharia tecidual
Extra-vesicais (↓resistência ao esvaziamento vesical)
Terapêutica farmacológica
Reparação/dilatação (stent, balão)
Interrupção do nervo pudendo
Cirurgia (esfincterotomia, esfínteroplastia)
Contornar o problema
Algaliação intermitente
Algaliação contínua
Derivação urinária

Por outro lado podemos facilitar o esvaziamento vesical (tabela 4) promovendo a diminuição da resistência extra-vesical, atuando em locais de obstrução ou nos esfínteres interno e externo. Perante a existência de uma obstrução existem novamente opções médicas ou cirúrgicas, como é já bem conhecido no caso da hiperplasia benigna da próstata, que foge ao tema que se pretende abordar nesta revisão.

Quanto às opções médicas, os fármacos anticolinérgicos, agonistas adrenérgicos β (preferencialmente β_3), bloqueadores dos canais de cálcio, antidepressivos tricíclicos, entre outros, têm o efeito de diminuir a contração do detrusor, diminuindo assim a pressão intra-vesical. Já os agonistas α (principalmente α_{1A}) aumentam o tónus ureteral, promovendo igualmente o armazenamento vesical, enquanto os antagonistas α facilitam o seu esvaziamento.

Quando não se consegue atingir um bom esvaziamento vesical, é frequente recorrer-se a auto-algaliação vesical intermitente ou contínua. Se não é possível optar pela terapêutica conservadora há a opção de construção de derivação urinária, neobexiga ortotópica e, em perspectivas hipotéticas o transplante de bexiga e técnicas de engenharia tecidual.

Quanto à auto-algaliação vesical intermitente, procedimento introduzido em 1972 por Lapedes, este deve ser ensinado aos doentes, devidamente treinado, procurando estabelecer-se um compromisso que leve o doente a fazê-lo corretamente e com regularidade [21].

Quando a PTUB surge em idades pediátricas a auto-algaliação vesical intermitente pode ser difícil de pôr em prática. Na maioria dos casos é necessário pelo menos uma intervenção cirúrgica por forma a criar as condições necessárias ao bom funcionamento do novo rim [19].

Tabela 4 - Terapêuticas facilitadoras do armazenamento vesical

Relacionadas com a bexiga (↑capacidade vesical e/ou diminuir a contração vesical e a sensação de preenchimento)
Terapêuticas comportamentais
Terapêutica farmacológica (oral, intra vesical ou intra detrusor)
Hiperdistensão vesical
Estimulação elétrica / neuromodulação
Interrupção da inervação
Acupuntura
Cistoplastia de aumento
Extra-vesicais (↑resistência ao esvaziamento vesical)
Terapêuticas comportamentais
Terapêutica farmacológica
Aumento do suporte perineal
Correção de prolapsos
Aplicação de slings
Reconstruções/mioplastias
Outras

O desuso vesical pode responder eficazmente a processos de hidrodistensão repetitiva e alcançar capacidade e complacência dentro de valores normais. Esta hidrodistensão (*cycling*) é especialmente importante em bexigas que tenham passado por períodos de anúria, devendo ser empregue com maior intensidade (3 a 4 ciclos por dia), quer estejamos perante uma bexiga disfuncional ou perante uma neobexiga [19]. Nos casos de bexigas pequenas e disfuncionais é benéfico realizar *cycling* vesical por cistostomia percutânea ou por irrigação vesical contínua (com sonda de Folley) por forma a restabelecer a sua capacidade [20]. Este procedimento dá-nos informação acerca da necessidade de efetuar uma cistoplastia de aumento, mesmo em doentes com derivações urinárias ou bexigas disfuncionalizadas. É também útil no diagnóstico diferencial entre anomalia vesical de causa urológica e bexiga pequena e disfuncionalizada que responde positivamente à hidrodistensão e recupera a sua capacidade.

O *cycling* vesical com aumento progressivo de volume é a melhor forma de reabilitar uma bexiga que sofreu desuso [21]. A distensão vesical funcional é preferível à distensão vesical ‘a seco’, ou seja, na ausência de produção de urina, na medida em que a distensão funcional proporciona a verificação da continência e da complacência vesical antes do transplante [24].

Em bexigas com baixa complacência, o tratamento com anticolinérgicos é geralmente ineficaz. Caso a algaliação intermitente não possa ser implementada, por dificuldade e dor, principalmente nas idades pediátricas, a abordagem pode ser a cistoplastia de aumento ou mesmo o procedimento de Mitrofanoff.

Já em casos de hiperatividade vesical, os anticolinérgicos podem ser benéficos, evitando contrações involuntárias.

Perante a dissenergia vesico-esfincteriana e falência miogénica, haverá um esvaziamento vesical incompleto, pelo que a abordagem de eleição será a algaliação intermitente [11].

Drenagem vesical

O mais importante é adquirir um método eficaz de esvaziamento vesical completo, seja espontâneo ou por algaliação intermitente [18]. Isto deve ser devidamente avaliado e atingido antes do transplante, por forma a minimizar as complicações pós-operatórias, particularmente ITUs. A drenagem vesical pode ser potenciada com terapêutica farmacológica, combinada ou não com auto-algaliação intermitente. Esta é especialmente importante em doentes com deficiente esvaziamento vesical, sendo mandatória em derivações urinárias continentais [25].

A sua aplicação é segura tanto em doentes transplantados como antes do transplante [8]. Tem sido usada com sucesso há quase 2 décadas por doentes com bexigas neurogénicas ou obstruções vesicais intermitentes [24]. A motivação e o treino do doente na auto-algaliação intermitente antes do transplante é de extrema importância em doentes com bexigas disfuncionais, como acontece nas bexigas neurogénicas e em alguns casos de VUP. Os restantes doentes que ainda mantenham alguma função vesical e que consigam alcançar um esvaziamento vesical satisfatório com a manobra de Valsalva ou terapêutica farmacológica, podem preterir este procedimento.

Se a auto-algaliação não for possível, uma derivação urinária supravesical é mandatória [26].

No caso particular das VUP, as intervenções cirúrgicas que têm sido empregues *ab initio* têm sido a sua ablação, a vesicostomia e a derivação supravesical. No entanto, a melhor intervenção cirúrgica inicial com vista a evitar consequências vesicais e renais da presença das VUP ainda não foi determinada. Existem várias hipóteses que tentam explicar a fisiopatologia da VUP na disfunção do trato urinário a montante. Alguns autores postulam que a ablação precoce das mesmas pode prevenir a deterioração da função vesical e a necessidade de transplantação renal. Outros demonstram menor hiperatividade e melhor complacência vesical quando utilizada uma vesicostomia temporária ou derivação

supravesical com pielostomia cutânea bilateral do que quando feita apenas a ablação das valvas. No entanto, quando há displasia renal em consequência da presença das VUP durante a embriogénese, as intervenções pós natais podem ter resultados muito variáveis, havendo autores que defendem intervenção pré-natal, com colocação de shunts vesicoamnióticos, enquanto outros a desacreditam [27]. Fine *et. al.* postulam que nem a derivação urinária nem a ablação primária das valvas leva a um aumento da disfunção vesical ou à deterioração do enxerto renal [27]. Tanto a auto-algaliação intermitente como a cistoplastia de aumento são técnicas amplamente usadas nestes doentes, consoante a necessidade de cada caso. Como em todas as PTUB o tratamento da disfunção vesical é essencial para minimizar os efeitos deletérios no novo rim, sendo este idealmente efetuado antes do transplante.

D - Estratégias de abordagem da anomalia do trato urinário baixo e seu *timing*

Foi bem estabelecido que doentes com mau funcionamento vesical têm menor sobrevivência do enxerto bem como maior risco de complicações. As abordagens que visam a correção da anomalia do trato urinário baixo, previamente ao transplante, pretendem minimizar estas adversidades, conferindo capacidade de armazenamento de urina em volumes adequados, sob baixas pressões e de modo consistente com esvaziamento vesical completo, quer por micção voluntária ou por auto-algaliação intermitente. Perante bexigas com baixa pressão mas algo complacentes, uma primeira abordagem pode incluir auto-algaliação intermitente juntamente com anticolinérgicos, sendo estes agentes de primeira linha na abordagem da hiperatividade do detrusor, melhorando a complacência vesical e facilitando o seu esvaziamento [7]. Contudo, se a doença de base é severa o suficiente para causar DRCT, é pouco provável que estas medidas sejam suficientes. A estratégia de restauração do trato urinário baixo deve ser individualizada para cada doente. É consensual a preferência pelo trato urinário nativo do doente, deixando para segunda linha a utilização de outros tecidos.

Quando a necessidade de reconstrução do trato urinário impera, tendo em vista a transplantação renal, é preferível corrigir o trato urinário previamente ao transplante, reduzindo as complicações relacionadas com a implantação do ureter [19], e por forma a obter cicatrização fora do efeito dos imunossupressores [26]. Contudo, a intervenção pode ser feita depois do transplante.

A incontinência urinária ou ausência de bexiga, bem como a incapacidade de auto-algaliação intermitente são geralmente uma indicações para se fazer uma derivação urinária continente. Tendo em vista a preservação de uma melhor auto imagem corporal e adaptação social, a possibilidade de tubularização do detrusor por forma a reconstruir o esfíncter uretral

pode ser considerada. O uso de esfíncteres artificiais também foi descrito. No entanto, os riscos de infecção pós-transplante são maiores nestes doentes, forçosamente imunodeprimidos.

A presença de uma bexiga neurogénica, não complacente, é a primeira indicação para criação cirúrgica de um reservatório vesical maior, com adequada complacência, apto a receber o enxerto. A cistoplastia de aumento pode ser uma abordagem adequada perante numerosas patologias, entre elas, bexiga neurogénica, válvulas da uretra posterior, bexigas fibróticas e não complacentes (ex: tuberculose). Tem como principal vantagem a aquisição de um reservatório com reduzidas pressões intraluminais, mantendo a integridade do colo vesical e não havendo necessidade de estoma [7]. Apesar da maioria dos autores preferir realizar a reconstrução do trato urinário previamente ao transplante, alguns autores advogam a sua realização, nomeadamente cistoplastias, após a transplantação renal por forma a evitar as complicações decorrentes da ausência de produção de urina, entre elas: cistopatia seca, piocistite ou mesmo necrose da cistoplastia, causando problemas ao transplante subsequente [7]. Em neobexigas ‘secas’ a colonização bacteriana crónica e a infeção podem ser muito difíceis de erradicar. Nestes doentes, sobretudo nos que estão em anúria, é muito importante realizar auto-irrigações diárias e irrigações na neobexiga com soro fisiológico para manter a distensibilidade e eliminar as secreções intestinais (no caso das enterocistoplastias) [28].

No caso das VUP, há que ter um cuidado individualizado, bem como na presença de RVU. Excepcionalmente ao já descrito, alguns autores utilizam um *cutoff* para a pressão vesical terminal de 35 cmH₂O, valor a partir do qual realizam cistoplastia de aumento em doentes com VUP e/ou RVU. Se este valor for inferior a 20-25 cmH₂O pode fazer-se o transplante renal desde que seja dada especial atenção à drenagem vesical subsequente e avaliado o trato urinário superior. Caso se observe deterioração subsequente do

funcionamento do trato urinário inferior nos meses seguintes, então deve considerar-se realizar a cistoplastia de aumento. Em alguns casos de VUP, instala-se o síndrome da bexiga valvar, que se caracteriza por uma bexiga com baixa capacidade e complacência, requerendo muitas vezes cistoplastia de aumento. Contudo, o transplante pode ser feito sem necessidade de cistoplastia *ab initio*, mesmo em doentes com bexigas pequenas, sendo recomendada a reimplantação uretérica por forma a minimizar o RVU. A decisão em fazer cistoplastia de aumento pode ser feita apenas após a diurese normal ser restabelecida, pois deste modo é permitido destringar entre uma bexiga não funcionante por falta de uso ou realmente fibrótica com necessidade de intervenção [29].

O RVU outrora era abordado com nefrectomia bilateral, reimplantação uretérica, correção endoscópica do refluxo ou laqueação do ureter nativo. O principal problema desta abordagem é a sua morbilidade e a complexidade do procedimento em si, pelo que recentemente se tem adotado a prática de ‘wachtful waiting’ ou a quimioprofilaxia de longo prazo em muitos centros. Embora a presença de RVU *per se* não seja uma indicação para nefroureterectomia, [30] Agarwal *et. al.* defendem a abordagem do RVU de alto grau com nefroureterectomia ipsilateral seguida de vigilância da recidiva de ITU contralateral, concomitantemente com quimioprofilaxia com cotrimoxazol, relatando incidências muito baixas [14]. Al-Mousawi *et. al.* num estudo de 216 transplantes renais, dos quais 18 tinham RVU, não observaram aumento de incidência de ITUs pós-transplante em doentes com RVU grau I a III, sem terem sido submetidos a nefroureterectomia [30].

Os procedimentos de correção do RVU nativo pré-transplante estão associados a maior taxa de complicações, atrasando o próprio transplante. A nefroureterectomia do rim nativo afetado pelo RVU de alto grau durante o transplante apenas prolonga a cirurgia de transplantação renal em cerca de 30 a 45 minutos tendo como benefício a redução de ITU em

aproximadamente 50%, sem daqui advirem complicações major [14]. Apesar deste facto, há estudos que reportam o uso de injeção suburetérica por via endoscópica para tratamento do RVU de alto grau antes do transplante renal conseguindo reduções, em alguns, casos para grau I, possibilitando a utilização do ureter nativo na cirurgia subsequente. No entanto o seu uso no RVU de alto grau é limitado pelas reduzidas taxas de sucesso e pela necessidade de estudos mais abrangentes com seguimento a longo prazo [31].

Quanto à cistoplastia, esta pode servir-se do próprio ureter, tomando o nome de ureterocistoplastia, ou usar um segmento intestinal, designando-se enterocistoplastia.

Fisiologicamente, a ureterocistoplastia é preferível à enterocistoplastia. No entanto, doentes com historial de reimplantação prévia dos ureteres não são candidatos para este procedimento [20]. A preferência do ureter para realizar a cistoplastia prende-se com o facto de ter um risco de malignização inferior quando comparado com o uso de segmento intestinal, além de não haver a inconveniência de reabsorção dos fluidos, produção de muco e distúrbios hidroelectrolíticos e ácido-base. Ureteres dilatados são bastante úteis para a reconstrução do trato urinário baixo [19]. Nahas *et. al* afirmam que a remoção de um ureter dilatado equivale à eliminação do melhor biomaterial para reconstrução vesical. Em tratos urinários disfuncionalizados, como é o caso de doentes com nefrostomias, pode ser eficaz o uso de solução salina com antibiótico instilada através da nefrostomia, durante um período de 4 semanas, restaurando a dilatação ureteral e tornando a ureterocistoplastia um procedimento exequível. Após a ureterocistoplastia deve ser feito um estudo urodinâmico para confirmar melhoria da complacência e capacidade vesicais, antes de considerar o transplante renal [8].

Quando o ureter foi previamente manipulado, nomeadamente megaureteres outrora submetidos a procedimentos antirefluxo, ou está inacessível, então esta opção torna-se inviável, em parte devido ao comprometimento da integridade vascular do mesmo. Um

segmento intestinal destubularizado será a segunda opção para a cistoplastia de aumento. Isto pode ser feito com segmentos de íleo, cego, colon, ou estômago. Cada tecido tem as suas vantagens e riscos. O uso de um ou outro depende em maior grau das preferências e da experiência do cirurgião do que dos resultados de cada um, ainda que existam diversas complicações metabólicas e funcionais inerentes a cada segmento em específico [28]. A destubularização do segmento é importante no processo de eliminação das contrações peristálticas [32], quer se trate de um segmento intestinal quer se trate do próprio ureter, proporcionando maior capacidade de armazenamento. O segmento intestinal deve ser implantado no detrusor com uma incisão larga e em forma de U para evitar contrações maciças, obtendo uma área ampla de contacto e assim evitando divertículos [18]. A face anterior é o local de eleição para a anastomose por forma a não interferir com o local de inserção dos ureteres [8]. Este tipo de cistoplastia tem no entanto maior sucesso quando combinada com auto-algaliação intermitente [33]. Os segmentos intestinais, nomeadamente íleo, continuam a ser os mais usados para a cistoplastia de aumento, devido à sua abundância e à baixa taxa de complicações [32], com bons resultados. Há que ter em conta a importância da preservação do segmento terminal de íleo (20-30 cm finais), dada a sua importante função absorptiva [8]. Mesmo nos casos em que se planeia uma ileocistoplastia *ab initio*, Nahas *et.al.* defendem a preparação cólica concomitante na eventualidade do segmento de íleo não ter mobilidade mesentérica suficiente até à pélvis, sem ficar sob tensão.

Em doentes com tuberculose vesical prefere-se utilizar um segmento de cólon devido à reduzida capacidade vesical encontrada nestes doentes, tornando a implantação dos ureteres na porção vesical quase impossível [18], sendo a ‘tenia coli’ um local excelente para a sua implantação com técnicas antirefluxo.

Sager *et. al.* defendem a utilização preferencial de segmentos de cólon para a cistoplastia de aumento, ao contrário da maioria dos centros. Defendem a sua escolha com

base na proximidade anatômica que determinados segmentos cólicos têm com a bexiga, na capacidade em fazer um reservatório sob baixa pressão e com capacidade adequada, com baixas taxas de complicações metabólicas e sem infecções significativas registadas no pós-operatório [19]. Nos doentes com colocistoplastia é necessário haver educação e treino na realização da auto-irrigação intermitente, lavagens vesicais diárias e acompanhamento regular em consultas de urologia, pois não se encontram livres de possíveis complicações, como infecções urinárias febris e litíase.

A enterocistoplastia pode cursar a longo prazo com alguns efeitos adversos, nomeadamente distúrbios hidroeletrólitos – hipocaliémia, hiperclorémia, acidose e aumento de absorção de amónia, pelo contacto direto com a mucosa intestinal. O uso de bicarbonato de sódio pode compensar estes distúrbios, mas preferível será minimizar a área de segmento utilizado por forma a minimizar estes distúrbios. Embora na maioria dos casos os distúrbios metabólicos não sejam severos, grande parte dos doentes necessita de suplementação com bicarbonato [8]. Outras complicações inerentes são: compromisso de realização de diálise peritoneal; necessidade de auto-irrigação intermitente que acarreta risco de perfuração vesical; produção de muco e formação de cálculos; risco de malignização; complicações inerentes ao reservatório ‘seco’ enquanto aguarda o transplante [29]. A realização de gastrocistoplastias tem poucos relatos em doentes com DRCT. Teoricamente oferece vantagens sobre os outros segmentos intestinais: ausência de produção de muco, menor predisposição para acidose hiperclorémica, baixo risco associado de neoplasia. No entanto pode causar cistite e uretrite químicas em consequência da secreção de ácido, principalmente durante os períodos de oligoanúria, provocando disúria e hematúria.

Em caso de acidose hiperclorêmica deve utilizar-se antagonistas H₂ ou inibidores da bomba de prótons [28]. Alternativas ainda não consensuais são a utilização de segmentos intestinais em que se remove a mucosa, por forma a evitar estas complicações [7].

Nos casos de transplantação de dador vivo, os doentes que tenham sido submetidos a enterocistoplastia recebem o enxerto 8 a 12 semanas após esta intervenção. Durante este período de espera, caso o doente esteja em anúria, a auto-algaliação intermitente pode ser usada para remover muco no dia da diálise, realizando eventualmente *cycling* vesical. É também útil nos doentes a aguardar transplante renal de dador cadáver, com o mesmo propósito [8].

Em casos complicados de bexigas neurogénicas refratários à terapêutica médica, estudos demonstram que a cistoplastia de aumento não piora a função renal nativa, pelo contrário, melhora a TFG em muitos casos. A preocupação acerca da criação de reservatórios continentais nestes doentes e a deterioração subsequente da função renal não deve ser uma contraindicação ao seu recurso [16].

Em 1966, Kelly *et. al.* descreveram com resultados favoráveis a primeira ureteroileostomia cutânea como derivação urinária em doentes com PTUB submetidos a transplante renal. Até então este tipo de doentes havia sido excluído como candidatos a transplante.

A derivação supravesical com condutos intestinais tem altas incidências de complicações sépticas, entre outras, e o seu uso deve ser minimizado. A alta incidência de ITU foi bem documentada com derivações supravesicais, que representam a complicação mais frequente. Contudo a perda do enxerto em consequência disto é incomum [8]. Outras complicações como estenoses do estoma, hiperqueratose, litíase e contaminação micótica foram também relatadas

com elevada incidência. Atualmente, com o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas, a derivação urinária supravesical permanente tem indicações limitadas, sendo apropriada apenas num grupo de doentes com anomalias urológicas complexas ou em casos de incapacidade de auto-algaliação transuretral. Esta derivação pode ser continente ou acoplada a saco coletor. As derivações continentais mais frequentemente usadas usam as técnicas de Mitrofanoff e de Monti.

O procedimento de Mitrofanoff pode ser usado no caso de bexigas neurogénicas, Síndrome de Prunne Belly, megalouretra, entre outros, utilizando o apêndice cecal ou um segmento de ureter [19] como conduto até à parede abdominal. O seu propósito é facilitar a auto-algaliação do novo reservatório [8]. Já o procedimento de Monti pode ser utilizado em casos de ambiguidade genital, ureterocelo ectópico bilateral, entre outros.

A derivação urinária incontinente permanente é um procedimento já pouco usado devido ao sucesso e menor morbidade das outras técnicas [20].

Embora os doentes com derivações supra vesicais tenham sobrevivências do enxerto mais curtas e maior taxa de complicações pós transplante, [34] na última década, a função renal a longo prazo e a aceitabilidade dessas mesmas complicações tornou possível o transplante renal bem sucedido em doentes com derivações urinárias [35].

Apesar da utilização de conduto ileal tradicional, usado nas últimas duas décadas em reservatórios intestinais continentais, como uma opção padrão para a derivação urinária após cistectomia por neoplasia, esta técnica não tem sido amplamente usada em transplantação renal. Uma das razões poderá ser o desconhecimento da evolução a longo prazo neste tipo de doentes, sob imunossupressão [25]. No entanto, estudos comparativos de qualidade de vida defendem que, especialmente em indivíduos jovens e ativos, pode haver benefício com a derivação

intestinal urinária continente [36] mesmo perante história de neoplasia vesical já devidamente tratada.

Nestes casos de malignidade, como tumores de células de transição síncronos na bexiga e trato urinário alto em doentes com DRCT, o intervalo entre a excisão do trato urinário baixo, a criação de reservatório continente e o transplante renal deverá ser determinado individualmente, considerando o potencial risco de recidiva. Kocot *et. al.* acreditam que um período de 24 meses livre de recidiva deve ser atingido em doentes com carcinomas de células de transição antes de se proceder à criação de novo reservatório intestinal continente [25]. Defendem que a utilização dos mesmos pode ser segura e altamente satisfatória, em doentes devidamente selecionados, mesmo com neoplasias malignas preexistentes, sendo o transplante renal nestes casos passível de atingir resultados semelhantes aos transplantes efetuados em doentes com trato urinário baixo normal [25].

E - O Transplante

O transplante renal é a terapêutica de escolha para o tratamento da DRCT. Em doentes pediátricos, além de evitar as complicações inerentes à diálise, proporciona uma melhor qualidade de vida e melhores condições de crescimento e desenvolvimento [37].

Marshall *et. al* realizaram o primeiro transplante renal num doente com cistoplastia de aumento em 1982 [38]. Desde o início da transplantação renal que tem vindo a ser reconhecida a necessidade de um trato urinário baixo normal. Caso as pressões vesicais excedam o seu limite ou haja um esvaziamento incompleto, o enxerto pode ser afetado. Segundo as Guidelines Sociedade Internacional de Nefrologia, as anomalias do trato urinário baixo que evoluam para doença renal terminal devem ser corrigidas antes do transplante [32]. Sempre que possível, é preferível preservar o trato urinário baixo nativo com boa capacidade de armazenamento e complacência, avançando para intervenção cirúrgica caso tal não se verifique, mesmo em doentes já transplantados, sendo a cistoplastia de aumento uma solução para este problema.

Após a abordagem devida do trato urinário baixo, o transplante é feito com acesso extra peritoneal. A implantação dos ureteres deve ser feita na porção vesical do reservatório com um procedimento anti-refluxo por forma a evitar risco subsequente de ITUs, não só patente pela colonização do reservatório como pela auto-algaliação intermitente a que o doente irá recorrer logo após o transplante [35]. Quando a porção vesical do reservatório não está acessível, a implantação dos ureteres pode ser feita na porção intestinal da neobexiga, recorrendo a procedimentos anti-refluxo, entre eles, técnica de Le Duc, usada para implantar os ureteres em íleo com resultados positivos [18], método antirefluxo de Lich Gregoire, Politano-Leadbetter, Le Duc-Camey (ureteroneocistostomia) [19], entre outros. Quando o novo reservatório é de difícil acesso pode-se efetuar anastomose uretero-uretérica usando o ureter nativo, recorrendo ao uso de um cateter duplo 'J'. O método anti-refluxo de Lich Gregoire é recomendado na implantação dos ureteres em crianças com anomalias ureterovesicais pré-transplante, por utilizar um longo túnel

submucoso, melhorando a incidência de RVU no pós-transplante [37]. Há no entanto autores que preferem implantar os ureteres na porção intestinal da neobexiga, acreditando que a sua implantação na porção nativa pode criar situações problemáticas, visto que este detrusor já está modificado pelo decurso da doença, tanto funcionalmente como histologicamente (hipertrofia e hiperplasia das células do músculo liso).

F - Complicações, Sobrevivência e Seguimento

Lidar com doentes com disfunção vesical que requerem transplantação renal é um desafio. Continua a ser um dilema, com poucas linhas de orientação publicadas. A derivação urinária, preferencialmente continente, mostrou ser um procedimento útil [39], sendo a cistoplastia de aumento uma boa opção, que preserva a imagem corporal, apesar de requerer frequentemente auto-algaliação intermitente no caso de reservatórios continentes. Apesar destes procedimentos acarretarem maior incidência de co-morbilidades e complicações, principalmente ITUs, estas não têm tido impacto na sobrevivência do enxerto.

Em alguns casos a continência vesical pode ser difícil de alcançar após o transplante.

O risco de malignização é já bem conhecido e incrementado pelo uso da imunossupressão [25]. No entanto, o risco apenas é superior ao da população geral no que concerne a tumores incomuns (linfomas, sarcoma de Kaposi, tumores hepatobiliares) [18]. Em doentes com enterocistoplastias, o risco potencial de desenvolvimento tumoral no segmento intestinal justifica a realização de cistoscopia anualmente [28].

Muitas vezes a etiologia precisa da DRCT não é passível de ser determinada, tendo a sua evolução clínica algumas particularidades. Mesmo em doentes inicialmente considerados como tendo um trato urinário baixo com função adequada, pode haver deterioração da função renal e hidronefrose, havendo necessidade de intervenção que vise a preservação do enxerto.

Como tal, um seguimento apertado é mandatório – no primeiro ano pós-transplante é recomendada uma ecografia reno-vesical a cada 3 meses. A ecografia reno-vesical está também adequada sempre que haja indícios de disfunção renal ou ITU, associada ou não a febre. Perante hidronefrose e volume residual vesical persistentemente aumentado, uma cistouretrografia e eventualmente um estudo urodinâmico podem ser necessários [8].

As causas da perda do enxerto renal mais registadas foram a rejeição crónica, pielonefrite crónica [8], trombose da artéria renal, má adesão à imunossupressão [40] complicações técnicas, e morte com enxerto funcionante. A falha na adesão à imunossupressão é problemática especialmente em doentes adolescentes.

A rejeição aguda pode ser revertida com terapêutica antirejeição [40].

Os Hospitais da Universidade de Coimbra, compararam resultados obtidos em populações pediátricas *versus* população adulta, analisando 74 transplantes pediátricos e 1153 transplantes adultos, feitos entre Janeiro de 1981 e Agosto de 2003. A etiologia da DRCT mais frequente na população pediátrica foram as anomalias congénitas, sendo as anomalias metabólicas mais prevalentes na população adulta. A sobrevivência do enxerto aos 5 e 10 anos foi significativamente mais elevada no grupo dos adultos. Houve uma maior incidência de rejeição aguda na população pediátrica, com impacto negativo na sobrevivência do enxerto, o que sugere uma resposta imunitária mais vigorosa, sustentada por valores mais altos de anticorpos prévios ao transplante (panel reactive antibody – PRA). Isto pode também explicar a disfunção crónica, que é a causa major de perda do enxerto neste grupo. Apesar disto, a sobrevivência do enxerto aos 10 anos não difere significativamente entre os dois grupos – para doentes com idades ≤ 18 anos, a sobrevivência do enxerto aos 1, 2, 5 e 10 anos foi de 94.4%, 91.3%, 70.6% e 58.2% respetivamente. No grupo adulto, com idades acima de 18 anos, os valores correspondentes foram 91.2%, 89.3%, 78.8% e 60.5% [41].

Quanto a complicações cirúrgicas, estão descritas em vários estudos analisados: perfuração vesical, litíase vesical, obstrução vesical, linfocelos, pequenos cálculos ureterais, hematúria severa (relatada em gastrocistoplastias), fistulas urinárias, estenose distal e estenose dos estomas de Mitrofanoff, rutura da neobexiga, deiscências da anastomose, estenose

ureterovesical, incontinência do estoma, extravasamento urinário através da anastomose, trombose arterial, infecções da ferida cirúrgica, em percentagens entre os 7.2 e os 35%. É importante salientar que em alguns casos a rutura da neobexiga pode causar peritonite potencialmente fatal [40].

O extravasamento urinário pode ser tratado com drenagem urinária contínua e as estenoses podem ser abordadas com técnicas endourológicas com bons resultados.

De todas as complicações descritas, a ocorrência de ITU é a mais prevalente em todos os estudos, alcançando os 77% em alguns estudos, principalmente em associação ao uso de auto-algaliação intermitente.

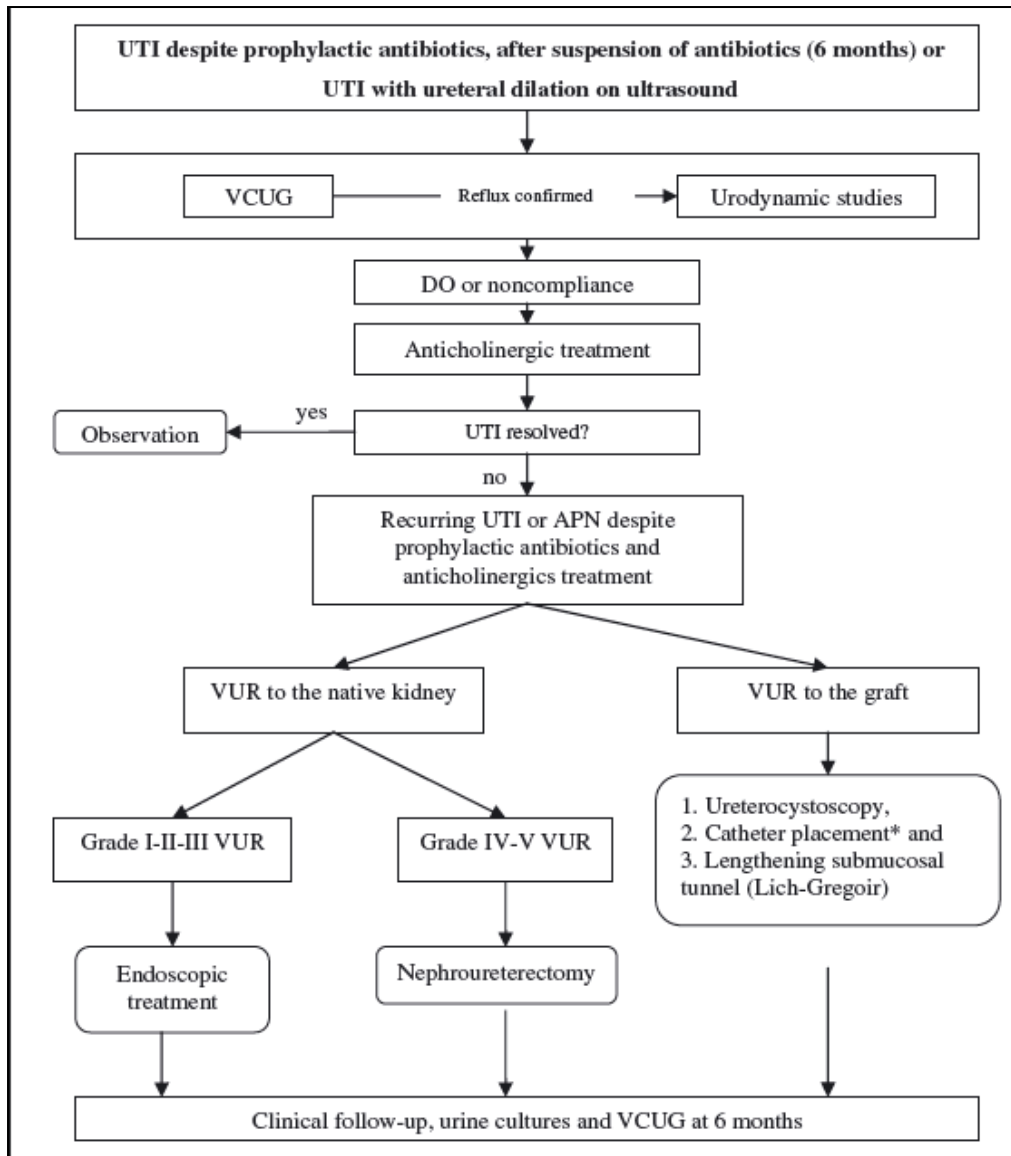
Nahas *et. al.* relatam as ITUs como a complicação mais frequente após cistoplastia de aumento [32], principalmente nos doentes que mantiveram auto-algaliação intermitente após o transplante, daí a importância de recorrer aos métodos de antirefluxo na implantação cirúrgica dos ureteres. Embora a auto-algaliação intermitente possa acarretar bacteriúria crónica, esta técnica é segura mesmo perante a imunossupressão pós-transplante [25].

Sager *et. al.* relatam como complicações pós transplante mais frequentes em doentes com anomalia vesical prévia submetida correção cirúrgica, em primeiro lugar a ITU e em segundo a presença de RVU. Quando este está presente, a imunossupressão pós-transplante favorece a ocorrência de ITUs, pielonefrite e bacteriémia, podendo resultar em perda do enxerto ou mesmo em morte [14], sendo estas complicações muito superiores quando comparadas com transplantes renais com trato urinário perfeitamente normal [19]. Quanto ao RVU, doentes que mantenham baixas pressões vesicais não apresentarão necessariamente disfunção renal devido ao refluxo [42]. A frequência de RVU pós-transplante renal e os fatores que favorecem a sua ocorrência ainda não são bem conhecidos. O seguimento cuidadoso destes doentes no período pós transplante é decisivo na distinção entre ITU decorrente de RVU ou por outra causa.

É consensual a importância de detectar e tratar precocemente a ITU, sendo a antibioterapia inócua para a sobrevivência do enxerto, quando usada devidamente, e evitando complicações major. É discutível qual a melhor maneira de prevenção da mesma e se haverá benefício comprovado de terapêutica antibiótica profilática. Existem três grupos com alto risco de desenvolver infecção urinária e que devem beneficiar de um seguimento apertado com antibioterapia profilática: os doentes pediátricos, aqueles com rejeição aguda e doentes que requerem cistectomia e derivação depois do transplante [28]. O uso de cotrimoxazol, nitrofurantoína ou norfloxacina diariamente durante os primeiros 6 meses após o transplante parece ter efeitos benéficos [43]. A bacteriúria assintomática geralmente não é tratada [8].

Com o intuito de destringir RVU e ITU concomitante, Barrero *et. al.* seguiram 181 doentes transplantados de acordo com o seguinte fluxograma:

Esquema 1 – Fluxograma de abordagem ao doente com RVU (Barrero *et. al.*)



VCUG – voiding cistoureterogram (uretrrocistografia miccional);

DO – detrusor overactivity (hiperatividade do detrusor);

UTI – urinary tract infection (ITU);

APN – acute pielonephritis (pielonefrite aguda);

VUR – vesicoureteral reflux (RVU).

*colocação de cateter ipsilateral ao enxerto por forma a facilitar drenagem, caso não seja possível cirurgia de prolongamento da tunelização ou reimplantação uretérica

Concluíram que o distúrbio presente antes da transplantação pode contribuir para o desenvolvimento tardio de RVU. Remanescentes de VUP, estenoses uretrais favorecem o RVU bem como a própria ITU [37]. Tem sido sugerido por vários autores que o RVU é mais frequente em doentes com baixo volume residual e bexigas disfuncionalizadas, por ser mais difícil a criação de túnel submucoso com comprimento suficiente para implantação dos ureteres em bexigas disfuncionalizadas, resultando assim em altas pressões vesicais depois da refuncionalização [37].

A acidose metabólica, como descrito anteriormente, é uma complicação inerente às enterocistoplastias, estando relacionada com a extensão de segmento usado. O uso de bicarbonato é empregue na maioria dos casos, ainda que não desenvolvam esta condição.

G - Abordagens futuras

As complicações descritas com os procedimentos de reconstrução do trato urinário inferior levaram ao desenvolvimento de investigação de outros métodos alternativos, que se avizinham como perspectivas futuras.

Transplante de bexiga

Ensaio animais têm sido desenvolvidos com a perspectiva futura da sua aplicação em humanos. Na literatura há registo de 9 casos de transplantação de parte de e rim em bloco, feitos em humanos, utilizando um ‘patch’ vesical por forma a evitar as dificuldades e complicações inerentes à ureteroneocistostomia. No entanto, há doentes que necessitam de substituição vesical total, tanto por cistectomia prévia ou por incapacidade de utilização da bexiga nativa. Nesta perspectiva, a possibilidade de transplantação renal em bloco com a bexiga vascularizada torna-se atraente. Esta abordagem foi feita em porcos com resultados satisfatórios, sendo a complicação major relatada a trombose na rede vascular vesical e renal [44].

Na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra e Hospitais da Universidade de Coimbra, foram desenvolvidos alguns modelos experimentais de transplantação ortotópica e heterotópica da bexiga que antecipam a eventual aplicação deste tipo de abordagem em casos muito seleccionados (Figueiredo A.). Mais estudos serão necessários para admitir a sua aplicabilidade em humanos.

Engenharia Tecidual

As estratégias de engenharia tecidual têm sido especialmente empregues nos doentes pediátricos, em três grandes áreas: cardiovascular, plástica e genitourinária, principalmente guiada pela tentativa de reconstrução de defeitos congénitos [45]. Nas últimas décadas o uso

de materiais de substituição para a parede vesical têm sido amplificados, tanto sintéticos como orgânicos. As células musculares lisas da parede vesical têm sido alvo de investigação no que respeita à sua cultura e tipo de desenvolvimento em determinadas condições, entre elas o uso de membrana amniótica humana como matriz, ou matrizes de colagénio (ácido poliglicólico).

Os resultados têm sido encorajadores, no entanto é necessário mais investigação [46]. As células doadas para estas técnicas podem também ser diretamente implantadas no recetor ou re-implantadas após procedimento de expansão com dilatação progressiva, quer dos ureteres quer da bexiga. O processo de aquisição de células privilegia o uso de células autólogas, evitando a rejeição. As células são retiradas do dador ou do próprio doente, por biópsia do órgão lesado, e posteriormente cultivadas, podendo crescer sobre modelos artificiais biodegradáveis ou polímeros artificiais que fornecem a matriz celular adequada ao crescimento. Apesar de ser possível fazer crescer células uroteliais normais em laboratório, a sua expansão é limitada. O tecido produzido por estas técnicas pode ser alvo de técnicas cirúrgicas. As matrizes usadas para moldagem do crescimento celular, quer sejam naturais ou artificiais, podem adquirir várias formas e estruturas, e conferir graus diferentes de rigidez/elasticidade ao neotecido. A vascularização do mesmo é também um problema a ter em conta.

Apesar do urotélio estar associado a uma alta capacidade reparativa, as células musculares do detrusor são menos propensas à regeneração normal. O crescimento do neotecido/neobexiga antes da sua implementação no recetor tem o benefício de poder facilitar a diferenciação celular e minimizar a resposta inflamatória quando comparado com o crescimento do neotecido já implantado antes da sua formação finalizada.

Dentro das limitações inerentes a estes procedimentos estão a pobreza em células musculares e a reação inflamatória contra a matriz usada. Além disso, a recolha de células

autólogas, através de biópsia, pode não fornecer células normais suficientes em doentes com dano de órgão já avançado.

Sabe-se que estas células podem não obter resultados tão efetivos como os conseguidos com células estaminais, hoje vistas como o futuro mais promissor.

Outra vertente interessante neste campo é a possível intervenção pré-natal. Perante sugestão ecográfica de extrofia vesical (ausência de preenchimento vesical, massa ecogénica na parede abdominal inferior, baixa implantação umbilical). A presença de calcificações intestinais intraluminais também favorece a presença de malformação da cloaca. Assim, o diagnóstico pré-natal incita à intervenção *in útero* por forma a reverter patologias potencialmente fatais. Uma das intervenções engloba a extração de células do órgão afetado de maneira a iniciar os procedimentos de desenvolvimento tecidual *in vitro* e após o nascimento fazer uma reconstrução tão cedo quanto possível.

A terapia génica é outra possível intervenção no manuseamento celular, antes do seu crescimento e implantação. A validação de todos estes procedimentos em humanos requer mais estudos e acompanhamento a longo prazo [47].

O maior desafio no campo da bioengenharia de tecidos tem sido a criação de matrizes biodegradáveis que permitam acomodar quantidades adequadas de células em desenvolvimento, tendo por base um modelo biomecânico adequado para preservar o tecido a longo prazo. O modelo preferencial tem sido composto por ácido poliglicólico, que sustenta a integridade estrutural, com colagénio, suportando a sobrevivência e crescimento celulares. Outro desafio é a obtenção de vascularização adequada, problema que é muitas vezes abordado com a adição de omento à volta da neobexiga. Apesar de evitar as complicações da cistoplastia, também pode requerer o uso de auto-angaliação intermitente, principalmente em doentes com mielodisplasia graças à falha da inervação também na neobexiga. A suposição de

que a inervação vesical será adequada nos doentes com inervação vesical adequada previamente continua a carecer de confirmação clínica [48].

Na perspectiva da bioengenharia de tecidos, ambiciona-se também a reconstrução renal por engenharia de tecidos, sendo o rim o órgão mais desafiante neste processo, graças à sua complexa estrutura e função [45] [49]. A possibilidade de uso de tecido renal obtido por bioengenharia tem sido investigada tanto *ex vivo*, criando unidades funcionais possivelmente substitutivas da diálise, como *in vivo*., através da expansão celular *in vitro* para transplante autólogo subsequente.

Terapêuticas injetáveis

Terapêuticas injetáveis na abordagem da incontinência urinária e refluxo vesicoureterico têm limitações, entre elas a falta de biocompatibilidade do material injetado.

Experiências com injeção de compostos biológicos, como condrócitos provenientes de cartilagens têm sido feitas e aplicadas em crianças e adultos com RVU ou incontinência. O uso de miofibroblastos ou células musculares provenientes de células estaminais, cultivados *in vitro* também tem potencial, requerendo mais estudos [49].

A toxina botulínica, originalmente proveniente da bactéria *Clostridium botulinum*, é obtida através da mesma e purificada num complexo proteico. Atua inibindo a libertação de acetilcolina na membrana pré-sináptica, inibindo assim as contrações musculares, tanto a nível das fibras estriadas como lisas.

É utilizada com eficácia e segurança em várias áreas da medicina, entre elas a urologia.

Pode ser utilizada em casos de hiperatividade vesical (de causa neurogénica ou idiopática) através de múltiplas injeções intravesicais (intradetrusor) por via transuretral com bons resultados clínicos: diminuindo a hiperatividade, episódios de incontinência e

aumentando a acomodação. A injeção de toxina botulínica pode ainda ser feita no esfíncter externo da uretra em doentes com dissinergia vesico-esfincteriana.

Há poucos estudos publicados acerca da sua utilização em doentes transplantados ou candidatos a transplante, havendo alguns relatos de caso reportados, indicando que o uso desta substância pode ser viável em bexigas não neurogênicas com hipertonia uretral, mesmo em doentes transplantados. El Fellah *et. al.*, relatam o uso da toxina através de injeções intra-esfincterísticas num doente com PTUB, antes e depois do transplante, com eficácia mantida até aos 16 meses após o transplante [50]. Outro estudo compara a relação custo/eficácia, durante 5 anos, das injeções de toxina botulínica versus cistoplastia de aumento em doentes com bexiga neurogênica refratária ao tratamento médico, beneficiando o uso da toxina, comparativamente à cistoplastia. No entanto este grupo de doentes não foi submetido a transplante renal [51].

Apesar de faltarem mais estudos neste âmbito, a aplicação desta técnica é viável.

V - DISCUSSÃO

No passado, doentes com disfunções do trato urinário intratáveis eram excluídos dos programas de transplantação renal, assumindo que a presença de uma bexiga disfuncional iria irremediavelmente danificar o novo rim. Atualmente a transplantação renal é a terapêutica de escolha para o tratamento da DRCT mesmo em doentes com função vesical pobre ou com bexigas disfuncionalizadas, resultantes de disfunção do trato urinário baixo, sendo a disfunção corrigida com meios médicos e/ou cirúrgicos. Os resultados da transplantação renal nestes doentes são semelhantes aos obtidos em doentes sem anomalias do trato urinário baixo e que não foram alvo de intervenção cirúrgica reconstrutiva. Apesar dos resultados favoráveis na transplantação renal, estes doentes acarretam ao longo da sua vida um risco considerável de complicações, pelo que devem ser devidamente acompanhados [19].

Perante uma avaliação cuidada e individualizada pré-transplante e um seguimento urológico adequado após o transplante, os resultados são comparáveis aos obtidos nos doentes com trato urinário baixo normal [34].

A correção de anomalias estruturais, a otimização do esvaziamento e armazenamento vesical devem ser alcançadas antes da transplantação [20]. No entanto, a cistoplastia de aumento, abordagem frequentemente utilizada nestes doentes, pode ser feita antes, durante ou após o transplante. Apesar de haver disparidades na literatura em relação ao momento em que esta deve ser feita, defende-se que haja maior eficácia caso esta seja feita antes do transplante [52], embora Basiri *et. al.* refiram que a taxa de complicações não é superior nos doentes que recebem cistoplastia de aumento pós-transplante [53].

Em doentes com PTUB benignas o *timing* adequado para efetuar a cistoplastia de aumento ou derivação supravesical é no mínimo 10 a 12 semanas antes da transplantação renal e do início da imunossupressão [32] [25], sendo este o período ideal para alcançar boa capacidade de armazenamento, complacência e drenagem adequadas, bem como melhor

cicatrização, fora do efeito imunossupressor. Outra perspectiva da cistoplastia de aumento é também a de retardar o aparecimento da doença renal terminal, sendo então feita o mais cedo possível, logo que seja detetada a sua disfunção, retardando assim a necessidade de transplantação renal. Em casos de malignidade, como tumores de células de transição síncronos nos ureteres e bexiga, o intervalo entre a excisão do trato urinário baixo e a criação de reservatório continente e ainda transplantação renal deverá ser determinado individualmente, considerando o potencial risco de recorrência.

Devido à enorme heterogeneidade de consequências da PTUB no desencadeamento da DRCT, os resultados publicados nos últimos anos têm sido variáveis no que respeita à função do enxerto e complicações pós-transplante. Assim, Sager *et. al.* concluem que não há um *timing* ótimo de intervenção cirúrgica no trato urinário baixo (antes, durante ou após o transplante) [19].

Quando a reconstrução do trato urinário não é possível, a transplantação renal com derivação urinária pode ser a única solução[32].

Embora no passado se tenham registado piores resultados na transplantação renal deste grupo de doentes, em detrimento da sua condição urológica e risco inerente de infeção, disfunção do enxerto, complicações cirúrgicas e perda do enxerto [40], hoje os resultados avizinham-se algo diferentes.

Mesmo com maiores incidências de complicações, neste grupo de doentes, os resultados favoráveis das intervenções cirúrgicas para restaurar a função vesical, ainda que com a necessidade de auto-algaliação intermitente, observam-se boas taxas de sobrevivência do enxerto e do doente, rondando os 73% de sobrevivência do enxerto aos 5 anos para a maioria das patologias, havendo taxas mais baixas quando toca a DRCT de etiologia neurogénica, situando-se entre os 58% (tabela 5).

Referência	Nº PTUB	Etiologia da disfunção vesical		Intervenção cirúrgica			Sobrevivência	
		Neurog.	Não Neurog.	Antes do tx.	Cistopl.	Deriv.	1ano	5anos
Kocot et. al. [26]	18/18	9	9	100%	18	0	94%	72%
Sager et. al. [19]	529/150	16	134	100%	29	25	94%	83%
Nahas et. al. [8]	226/19	9	13	95%	15	2	100%	84%
Basiri et al. [53]	300/43	43	0	100%	43	0	92%	58%
Mendizábal et. al.[13]	289/18	9	6	100%	7	5	77%	62%
Hatch et. al. [43]	31/31	7	23	63%	17	13	90%	78%

Tabela 5 – Comparação de séries de transplantes renais em doentes com PTUB

(Neurog.: neurogénica; tx.: transplante; cistopl.: cistoplastia; deriv.:derivação)

VI - CONCLUSÃO

A reconstrução do trato urinário baixo permite a transplantação renal segura mesmo em doentes com patologias do trato urinário baixo severas. Os procedimentos reconstrutivos aliados a um seguimento apertado e prolongado permitem alcançar bons resultados na transplantação renal neste grupo selecionado de doentes, sem complicações major, atingindo sobrevivências excelentes, semelhantes a outros grupos de doentes transplantados.

O desenvolvimento de engenharia tecidual tem mostrado alguns resultados favoráveis na literatura, avizinhandose como potencial substituto ou complemento das cirurgias de reconstrução. A perspectiva futura de transplante de bexiga, em bloco com transplante renal é também aliciante nestes doentes, requerendo mais estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney International Supplements* (2013), 2012. 3, 19-62; doi:10.1038/kisup.2012.64.
2. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet*, 2012. 380(9859): p. 2095-128.
3. Jha, V., et al., *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. *Lancet*, 2013. 382(9888): p. 260-72.
4. F., M., *Registo Português de Transplantação Renal 1980-2011*. 2011.
5. Collins, A.J., et al., *United States Renal Data System 2008 Annual Data Report*. *Am J Kidney Dis*, 2009. 53(1 Suppl): p. S1-374.
6. Gonzalez-Jorge, A.L., et al., *Should a complex uropathy be a contraindication for renal transplantation in children?* *Transplant Proc*, 2010. 42(6): p. 2365-8.
7. Dinckan, A., et al., *Simultaneous augmentation ileo-cystoplasty in renal transplantation*. *Urology*, 2007. 70(6): p. 1211-4.
8. Nahas, W.C. and E. David-Neto, *Strategies to treat children with end-stage renal dysfunction and severe lower urinary tract anomalies for receiving a kidney transplant*. *Pediatr Transplant*, 2009. 13(5): p. 524-35.
9. Smith, J.M., et al., *Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS)*. *Pediatr Transplant*, 2007. 11(4): p. 366-73.
10. Hodges, S.J., et al., *Posterior urethral valves*. *ScientificWorldJournal*, 2009. 9: p. 1119-26.
11. Lopez Pereira, P., et al., *Does treatment of bladder dysfunction prior to renal transplant improve outcome in patients with posterior urethral valves?* *Pediatr Transplant*, 2000. 4(2): p. 118-22.
12. Heikkila, J., et al., *Long-term risk of end stage renal disease in patients with posterior urethral valves*. *J Urol*, 2011. 186(6): p. 2392-6.
13. Mendizabal, S., et al., *Renal transplantation in children with posterior urethral valves*. *Pediatr Nephrol*, 2006. 21(4): p. 566-71.
14. Agarwal, A., A. Kumar, and A. Srivastava, *High-grade vesicoureteral reflux in renal recipient: simultaneous ipsilateral nephroureterectomy with engraftment*. *Transplant Proc*, 2003. 35(1): p. 317-8.
15. Yazici, H., et al., *Outcome of kidney transplantation following end-stage renal disease due to reflux nephropathy*. *Transplant Proc*, 2011. 43(5): p. 1566-9.
16. Ivancic, V., et al., *Progression of renal insufficiency in children and adolescents with neuropathic bladder is not accelerated by lower urinary tract reconstruction*. *J Urol*, 2010. 184(4 Suppl): p. 1768-74.
17. Chmura, A., et al., *Significance of urodynamic assessment of lower urinary tract in dialysis patients before renal transplantation*. *Transplant Proc*, 2007. 39(9): p. 2733-5.
18. Nahas, W.C., et al., *Augmentation cystoplasty in renal transplantation: a good and safe option--experience with 25 cases*. *Urology*, 2002. 60(5): p. 770-4.
19. Sager, C., et al., *Outcome of renal transplant in patients with abnormal urinary tract*. *Pediatr Surg Int*, 2011. 27(4): p. 423-30.
20. Nahas, W.C., et al., *Comparison of renal transplantation outcomes in children with and without bladder dysfunction. A customized approach equals the difference*. *J Urol*, 2008. 179(2): p. 712-6.

21. Thomsen, H.S., *Nephrogenic systemic fibrosis: A serious late adverse reaction to gadodiamide*. Eur Radiol, 2006. 16(12): p. 2619-21.
22. Barry, J.M., *Kidney transplantation into patients with abnormal bladders*. Transplantation, 2004. 77(7): p. 1120-3.
23. Sullivan, M.E., J.M. Reynard, and D.W. Cranston, *Renal transplantation into the abnormal lower urinary tract*. BJU Int, 2003. 92(5): p. 510-5.
24. Blanco, M., et al., *Outcome of renal transplantation in adult patients with augmented bladders*. Transplant Proc, 2009. 41(6): p. 2382-4.
25. Kocot, A., et al., *Long-term results of a staged approach: continent urinary diversion in preparation for renal transplantation*. J Urol, 2010. 184(5): p. 2038-42.
26. Karam G., K.T., et al., *Guidelines on Renal Transplantation*. European Association of Urology 2013: p. 29-30.
27. Fine, M.S., et al., *Posterior urethral valve treatments and outcomes in children receiving kidney transplants*. J Urol, 2011. 185(6 Suppl): p. 2507-11.
28. Alacreu, J.M.A., *Trasplante Renal en Pacientes con enterocistoplastia*. Actas Urol Esp, 2003. 27.
29. Capozza, N., et al., *Renal transplantation in patients with "valve bladder": is bladder augmentation necessary?* Transplant Proc, 2010. 42(4): p. 1069-73.
30. Al-Mousawi, M., et al., *Renal transplantation in patients with abnormal lower urinary tract*. Transplant Proc, 2001. 33(5): p. 2676-7.
31. Aygun, C., et al., *Renal transplantation experience following endoscopic treatment of vesicoureteral reflux*. Transplant Proc, 2004. 36(1): p. 68-70.
32. Nahas, W.C., et al., *How to deal with children with end-stage renal disease and severe bladder dysfunction*. Transplant Proc, 2003. 35(2): p. 849-50.
33. Studer, U.E., J.B. deKernion, and P.E. Zimmern, *A model for a bladder replacement plasty by an ileal reservoir--an experimental study in dogs*. Urol Res, 1985. 13(5): p. 243-7.
34. Luke, P.P., et al., *Long-term results of pediatric renal transplantation into a dysfunctional lower urinary tract*. Transplantation, 2003. 76(11): p. 1578-82.
35. Rigamonti, W., et al., *Kidney transplantation into bladder augmentation or urinary diversion: long-term results*. Transplantation, 2005. 80(10): p. 1435-40.
36. Gerharz, E.W., *Is there any evidence that one continent diversion is any better than any other or than ileal conduit?* Curr Opin Urol, 2007. 17(6): p. 402-7.
37. Barrero, R., et al., *Vesicoureteral reflux after kidney transplantation in children*. Pediatr Transplant, 2007. 11(5): p. 498-503.
38. Marshall, F.F., et al., *The urological evaluation and management of patients with congenital lower urinary tract anomalies prior to renal transplantation*. J Urol, 1982. 127(6): p. 1078-81.
39. Surange, R.S., et al., *Kidney transplantation into an ileal conduit: a single center experience of 59 cases*. J Urol, 2003. 170(5): p. 1727-30.
40. Parada, B., et al., *Renal transplantation in patients with lower urinary tract dysfunction*. Transplant Proc, 2003. 35(3): p. 1089-90.
41. Parada, B., et al., *Pediatric renal transplantation: comparative study with renal transplantation in the adult population*. Transplant Proc, 2005. 37(6): p. 2771-4.
42. McGuire, E.J. and S.G. Morrissey, *The development of neurogenic vesical dysfunction after experimental spinal cord injury or sacral rhizotomy in non-human primates*. J Urol, 1982. 128(6): p. 1390-3.
43. Hatch, D.A., *Kidney transplantation in patients with an abnormal lower urinary tract*. Urol Clin North Am, 1994. 21(2): p. 311-20.

44. Torino, G., et al., *Combined kidney and vascularized total bladder transplantation: experience in an animal model*. *Transplant Proc*, 2013. 45(7): p. 2765-8.
45. Atala, A., *Recent developments in tissue engineering and regenerative medicine*. *Curr Opin Pediatr*, 2006. 18(2): p. 167-71.
46. Sharifiaghdas, F., et al., *Special characteristics of culturing mature human bladder smooth muscle cells on human amniotic membrane as a suitable matrix*. *Urol J*, 2009. 6(4): p. 283-8.
47. Atala, A., *Bladder regeneration by tissue engineering*. *BJU Int*, 2001. 88(7): p. 765-70.
48. Atala, A., et al., *Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty*. *Lancet*, 2006. 367(9518): p. 1241-6.
49. Atala, A., *Bioengineered tissues for urogenital repair in children*. *Pediatr Res*, 2008. 63(5): p. 569-75.
50. El Fella, H., et al., *[Kidney transplantation and lower tract obstructive uropathy treated by Botox: a case report]*. *Prog Urol*, 2008. 18(2): p. 132-5.
51. Padmanabhan, P., et al., *Five-year cost analysis of intra-detrusor injection of botulinum toxin type A and augmentation cystoplasty for refractory neurogenic detrusor overactivity*. *World J Urol*, 2011. 29(1): p. 51-7.
52. Garat, J.M., et al., *Kidney transplants in patients with bladder augmentation: correlation and evolution*. *Int Urol Nephrol*, 2009. 41(1): p. 1-5.
53. Basiri, A., S. Hosseini Moghaddam, and R. Khoddam, *Augmentation cystoplasty before and after renal transplantation: long-term results*. *Transplant Proc*, 2002. 34(6): p. 2106-8.

OUTRAS LEITURAS

Wein A.J., K.L.R., et al., *Campbell-Walsh Urology 10th Edition*. 2012.