

Índice

1. Resumo/Abstract.....	3
2. Introdução.....	7
3. Objetivos.....	8
4. Métodos.....	9
5. Lista de Abreviaturas.....	9
6. Epidemiologia.....	10
7. Embriologia.....	11
8. Fisiopatogenia.....	14
9. Genética.....	17
10. Apresentação clínica.....	18
11. Classificação.....	24
11.1 Classificação do refluxo vesicoureterico.....	24
11.2 Classificação das cicatrizes renais.....	26
12. Diagnóstico.....	27
12.1 Apresentação pré-natal.....	30
12.2 Apresentação pós-natal.....	30
13. Anomalias e condições associadas.....	33
13.1 Obstrução da junção ureteropélvica.....	33
13.2 Duplicação ureterica.....	34
13.3 Anomalias renais.....	35
13.4 Associação megabexiga-megaureter.....	35
13.5 Outras anomalias.....	36

13.6	Refluxo e Gravidez.....	36
14.	História Natural e Decisão terapêutica.....	38
14.1	Resolução espontânea.....	38
14.2	Princípios do tratamento.....	40
15.	Tratamento Médico.....	42
16.	Tratamento Cirúrgico.....	46
16.1	Indicações	46
16.2	Princípios do tratamento cirúrgico.....	47
16.3	Técnicas cirúrgicas.....	47
16.4	Avaliação no pós-operatório.....	72
16.5	Complicações cirúrgicas precoces	73
16.6	Complicações cirúrgicas tardias	75
17.	Seguimento a longo prazo.....	77
18.	Prognóstico.....	79
19.	Conclusão.....	80
20.	Referências Bibliográficas.....	82

1. **Resumo**

Introdução

O refluxo vesicoureterico caracteriza-se pelo fluxo de urina da bexiga para o trato urinário superior. Pode ser primário, por anomalia congénita da junção vesicoureterica, ou secundário a outras patologias do sistema urinário.

Objectivos, Material e Métodos

O presente artigo de revisão visa abordar aspetos relevantes da epidemiologia, embriologia, fisiopatogenia, genética, clínica, classificação, diagnóstico, tratamento e prognóstico do refluxo vesicoureterico primário, procurando integrar a informação obtida por revisão sistemática de artigos científicos indexados na base de dados PubMed, assim como das suas referências bibliográficas relevantes.

Resultados

O refluxo vesicoureterico primário representa o achado urológico mais comum nas crianças, com uma incidência de 1-3%. É uma patologia congénita, por desenvolvimento anómalo do ureter conduzindo à incorrecta inserção na bexiga, o que condiciona um mecanismo valvular incompetente com refluxo de urina. Apesar de ser uma entidade silenciosa, a probabilidade de se desenvolver uma pielonefrite com possível lesão renal irreversível está aumentada – cicatrização renal com perda funcional. De acordo com a idade de apresentação, suspeita-se de refluxo na presença de hidronefrose (pré-natal), e/ou infeção

do trato urinário (pós-natal). O diagnóstico e classificação do refluxo vesicoureterico faz-se, na maioria dos casos, por cistouretrografia miccional seriada. A avaliação das lesões renais faz-se por ecografia e cintigrafia renal. Estes estudos imagiológicos também permitem caracterizar outras patologias frequentemente associadas como displasia renal e duplicação ureterica.

A maioria dos casos de refluxo vesicoureterico irá resolver espontaneamente. A abordagem terapêutica consiste no tratamento médico, para prevenir pielonefrites até à resolução espontânea, e/ou tratamento cirúrgico, com excelentes taxas de sucesso. De um modo geral, o prognóstico é bom, com exceção de crianças com cicatrizes renais bilaterais, que têm maior risco de doença renal crónica e terminal.

Conclusão

Muitos aspectos do refluxo vesicoureterico primário são controversos. O diagnóstico precoce é mandatório para uma tomada de decisão terapêutica adequada e individualizada. Na maioria dos casos, está indicada a terapêutica conservadora. Se esta falhar ou a criança apresentar alto risco de lesões renais relevantes, a cirurgia é a melhor opção. Existem diversas técnicas cirúrgicas, seguras e eficazes. Nos dias de hoje, a abordagem minimamente invasiva tem ganho destaque.

Palavras-chave

Refluxo vesicoureterico primário, nefropatia de refluxo, infecção do trato urinário, reimplantação ureterica.

Abstract

Introduction

Vesicoureteric reflux is characterized by the retrograde flow of urine from the bladder to the superior urinary tract. It can be primary, by congenital defect, or secondary to other urinary system anomalies.

Objectives, Material and Methods

The purpose of this review article is to address relevant aspects of the epidemiology, embryology, fisiopatogeny, genetics, clinics, classification, diagnosis, treatment and prognosis of primary vesicoureteric reflux, seeking to merge the information gathered by systematic review of scientific papers indexed on the data base PubMed, and their relevant bibliographic references.

Results

Primary vesicoureteric reflux is the most common finding in pediatric urology, with an incidence of 1 to 3%. It's a congenital disease, with abnormal ureteric development and insertion in the bladder wall, causing an incompetent valvular mechanism with urine reflux. Even though it's a silent disease, there's an increased risk of pyelonephritis with possible permanent kidney damage – renal scarring with loss of function. According to the age of presentation, reflux can be suspected in the presence of hydronephrosis (pre-natal) and/or

urinary tract infection (after birth). The diagnosis is made by voiding cystourethrogram. The kidney damage is evaluated by ultrasound and renal scintigraphy. These techniques also allow the diagnosis of frequently associated conditions, like kidney dysplasia and ureteric duplication.

Spontaneous resolution will occur in the majority of the patients with vesicoureteric reflux. The therapeutic approach consists in medical treatment, to prevent pyelonephritis until the spontaneous resolution, and/or surgical treatment, with excellent success rates. Overall the prognosis is good, except for those with bilateral kidney scars that are at higher risk of chronic and terminal renal disease.

Conclusion

Many aspects of primary reflux are controversial. Early diagnosis, in order to establish an individual appropriate therapeutic decision, is mandatory. In most cases, the conservative approach is indicated. If it fails or the child presents a high risk of relevant kidney damage, surgery is the best option. There are numerous (safe and effective) surgical techniques. In nowadays, the minimal invasive approach has gained popularity.

Key-words

Primary vesicoureteric reflux, reflux nephropathy, urinary tract infection, ureteric reimplantation.

2. Introdução

O refluxo vesicoureterico (RVU) define-se pelo fluxo retrógrado de urina da bexiga para o trato urinário superior¹ e pode ser caracterizado por primário ou secundário. O RVU primário é uma condição congénita², resultante do desenvolvimento embriológico anormal da junção vesicoureterica; o secundário, perante um desenvolvimento ureterico normal, é condicionado por outras anomalias presentes no sistema urinário (por exemplo bexiga neurogénica e válvulas da uretra posterior).

É a anomalia urológica mais comum na criança^{3,4}. A sua incidência na população pediátrica está estimada entre 1 a 3%^{5,6}, embora atinja valores superiores em grupos específicos, tais como crianças com infeção do trato urinário (até 45%)^{4,5,6,7,8} ou história familiar de refluxo. Varia quanto ao género, predominando no feminino^{6,9}, quanto à idade (primeiros dois anos de vida)² e em relação à raça, sendo mais frequente nos caucasóides do que nos negróides^{6,9}.

No refluxo primário, há uma implantação inadequada do ureter na bexiga, condicionando um mecanismo valvular anti-refluxo incompetente². Há evidências de uma base genética com carácter hereditário¹⁰, cujo mecanismo exacto de transmissão é ainda pouco conhecido¹¹.

O refluxo *per se* é assintomático, contudo, se houver contaminação da urina por micro-organismos, pode surgir um quadro de infeção do trato urinário (ITU) superior. O refluxo de urina infectada aumenta a susceptibilidade para o desenvolvimento de pielonefrite e conseqüente risco de lesão renal. A infeção/inflamação renal condiciona a formação de cicatrizes, com provável perda de função. Esta forma de apresentação clínica é mais frequente

após o nascimento. No entanto, durante o período pré-natal, o diagnóstico de uma hidronefrose implica um estudo urológico pós-natal, uma vez que 16%¹² dos casos dever-se-ão a refluxo vesicoureterico primário. A confirmação diagnóstica é efectuada por cistouretrografia miccional seriada (CUMS), que permite visualizar o refluxo de contraste para o trato urinário superior. O exame de escolha para a avaliação da função renal (cicatrizes) é a cintigrafia renal com ^{99m}Tc-ácido dimercaptosuccínico (DMSA).

Tendo por base uma anomalia no desenvolvimento embriológico, são várias as condições a que o refluxo pode estar associado, como a duplicação ureterica, a obstrução da junção ureteropélvica e anomalias renais^{13, 14, 15}.

Um aspeto que dificulta a decisão e a abordagem terapêutica desta patologia é a possibilidade da sua resolução espontânea, implicando, assim, a ponderação de todos os fatores que podem interferir na evolução/história natural da doença.

3. Objetivos

Com o presente artigo de revisão pretende rever-se a literatura médica referente ao refluxo vesicoureterico primário, abordando aspetos relevantes da sua epidemiologia, embriologia, fisiopatogenia, genética, clínica, classificação, diagnóstico, tratamento e prognóstico.

4. Material e Métodos

A metodologia escolhida para a elaboração deste texto consistiu na revisão sistemática da literatura médica sobre o tema dos últimos 12 anos, nomeadamente artigos científicos indexados na base de dados PubMed, da *U.S. National Library of Medicine*, assim como bibliografia de relevo nesta área. Os termos usando na pesquisa foram os seguintes: primary vesicoureteral reflux e primary vesicoureteric reflux.

5. Lista de Abreviaturas

RVU – refluxo vesicoureterico

ITU – infeção do trato urinário

CUMS – cistouretrografia miccional seriada

DMSA – ácido dimercaptosuccínico

DU – duplicação ureterica

JUP – junção ureteropélvica

JVU – junção vesicoureterica

VUP – válvulas da uretra posterior

Dx/HA – ácido dextranómero/hialurónico

6. Epidemiologia

A incidência de RVU varia entre 1-3%^{5,6}, e 30-45%^{5,6,7,8} em crianças com ITU¹⁶. A incidência desta patologia varia ainda com a idade, o género e a raça.

No que diz respeito à idade, sabendo que a história natural do RVU se inicia durante a embriologia e pode culminar na resolução espontânea, a maior incidência ocorre em crianças com idade inferior a dois anos¹⁰, atingindo-se o pico entre o primeiro e o segundo ano de vida⁶.

Em relação ao género, há um predomínio do feminino, numa relação de 2 a 8 para 1,⁹ com exceção dos recém-nascidos em que o RVU surge mais frequentemente no sexo masculino⁶.

Finalmente, em virtude da grande maioria dos estudos ser restrita a países Ocidentais, a predisposição racial não está completamente caracterizada. No entanto, há evidências de que as crianças caucasóides têm uma probabilidade três vezes maior de desenvolver refluxo que as de descendência africana^{6,9}. De facto, as crianças negras do sexo feminino apresentam uma frequência cerca de dez vezes menor⁹. Em adição, a resolução espontânea nesta população ocorre mais precocemente, e o grau máximo de refluxo é menos frequente. Uma possível explicação para esta variabilidade epidemiológica reside num atraso da maturação do mecanismo de anti-refluxo em crianças caucasóides⁹, quando comparadas com negróides, uma vez que após os dez anos de idade, a frequência de refluxo é semelhante entre os dois grupos¹⁷.

7. **Embriologia**

Os órgãos que constituem o trato urinário superior (rins e ureteres) e o inferior (bexiga e uretra) formam-se independentemente, convergindo no segundo trimestre de gestação, para formar um trato único que conduz a urina dos rins à bexiga para o seu armazenamento e excreção¹.

Os rins, ureteres e ductos de Wolff, par de tubos epiteliais que irão formar grande parte do sistema genital masculino, derivam da mesoderme intermédia – camada de tecido entre a mesoderme medial e lateral¹. Os ductos de Wolff abrem na cloaca, que se diferencia no seio urogenital, o primórdio da bexiga e da uretra¹. Entretanto, da porção distal do ducto de Wolff surge o botão uretérico, que originará o sistema coletor e o ureter extrarrenal. Este botão uretérico invade o blastema metanéfrico, passando por sucessivas divisões morfogénicas, em resposta a sinais vindos do mesênquima metanéfrico¹.

Deste modo, pode-se visualizar o botão uretérico e o ducto de Wolff como os dois braços de um “Y”, sendo o ducto metanéfrico o seu tronco. Este último é absorvido, restando apenas os dois braços à entrada do seio urogenital - o primeiro como futuro ureter e o segundo como futuro canal deferente e ejaculatório nos rapazes e ducto de Gardner vestigial nas raparigas¹⁸. Ao fundirem-se com o seio urogenital, pelo 37º dia de gestação², os canais sofrem transposição², ficando o ureter numa posição superior ao canal deferente onde vai estabelecer conexões finais no trígono vesical¹ (Figura 1).

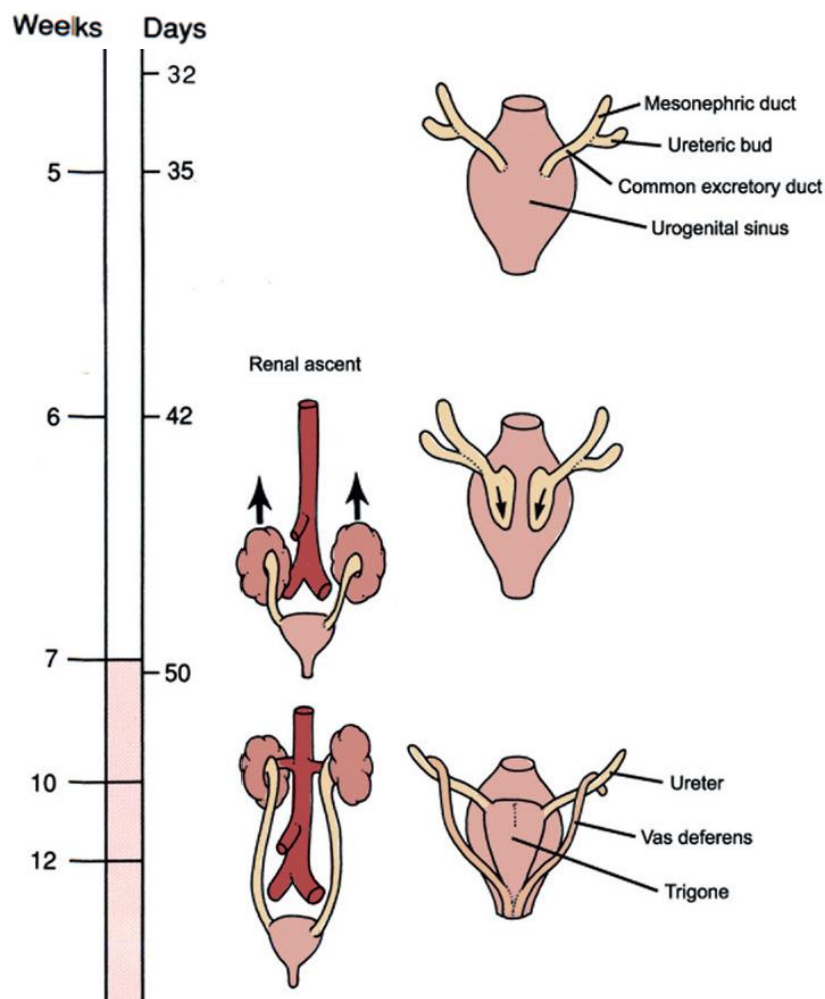


Figura 1. Desenvolvimento normal do ureter e bexiga¹⁸.

Se o botão ureterico alcançar o seio urogenital muito cedo, há rotaçao excessiva dos ductos e o ureter implanta-se numa posicao mais proximal e lateral, resultando num comprimento intramural insuficiente¹⁸. Para além disso, estudos demonstram que a existencia de uma diminuicao da parede muscular distal do ureter está associada a um mecanismo valvular incompetente².

Crê-se ainda que a má implantação ureterica perturba a interação entre o epitélio do botão ureterico e o metanefro, resultando em malformaçoes renais, displasia, hipoplasia e até agenesia renal¹⁸.

A origem do trígono vesical é controversa¹, havendo duas correntes científicas distintas (Figura 2): uma advoga que o trígono deriva do ducto metanéfrico^{1,19} a outra, afirma que o trígono advém do detrusor, com uma constituição predominante de músculo liso e contribuição mínima das fibras longitudinais do ureter nas suas margens laterais^{1,19}. Esta última, a mais defendida, crê o trígono vesical não tem uma influência direta nem major no desenvolvimento de refluxo^{1,19}.

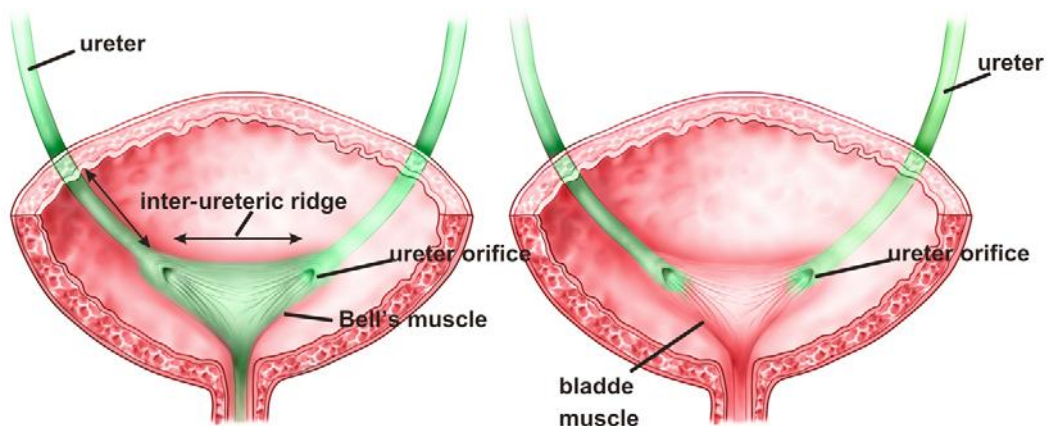


Figura 2. Modelos da formação do trígono vesical¹.

8. Fisiopatogenia

O mecanismo anti-refluxo depende fundamentalmente de três fatores: a integridade funcional do ureter, a composição anatômica da junção vesicoureterica (JVU) e a capacidade funcional da bexiga.

Em relação à integridade funcional do ureter, a peristalse parece ser um mecanismo ativo importante, dada a contração das fibras longitudinais implicar a posição do teto e soalho (detrusor) do trajeto intravesical do ureter.

O mais importante fator de falência da barreira anti-refluxo refere-se ao segundo aspecto – o da anatomia da JVU – nomeadamente, da porção intravesical do ureter, que se prolonga obliquamente ao longo do músculo detrusor, atravessando a parede vesical até ao meato ureterico¹⁸. Assim sendo, e idealmente, à porção intramural segue-se um trajeto ureterico submucoso intravesical de extensão adequada, o que implica que entre ambos exista uma angulação, tendo o meato ureterico uma localização mais medial. Além disso, o mecanismo valvular pressupõe a existência de um soalho competente – o músculo detrusor – que fornece um suporte ao trajeto submucoso e um ponto de ancoragem ao meato¹⁸. À medida que a bexiga distende, a pressão criada sobre a parede comprime a porção intravesical do ureter, colapsando o seu lúmen colapsa impedindo, assim, o fluxo retrógrado da urina. Desta forma, a dilatação da bexiga e o aumento da pressão vesical, dentro do intervalo fisiológico, aumentam a eficácia de um mecanismo íntegro⁷.

A extensão do trajeto submucoso é, então, fundamental na eficácia do mecanismo valvular anti-refluxo. O comprimento normal da porção intramural submucosa difere com a idade, variando entre os 7 e os 12 mm⁷. Um trajeto submucoso relativamente curto é o fator patogénico mais importante no RVU primário (Figura 3). De facto, quanto mais curto o ureter intravesical, mais severo será o refluxo para o ureter distal. A extensão do trajeto, ou melhor, a proporção entre a extensão do trajeto e diâmetro ureterico pode traduzir a ineficácia do mecanismo valvular anti-refluxo, uma vez que no RVU, esta proporção (1,4 para 1) está significativamente diminuída (Lei urofisiológica de Paquin), sendo idealmente de 5:1¹⁸.

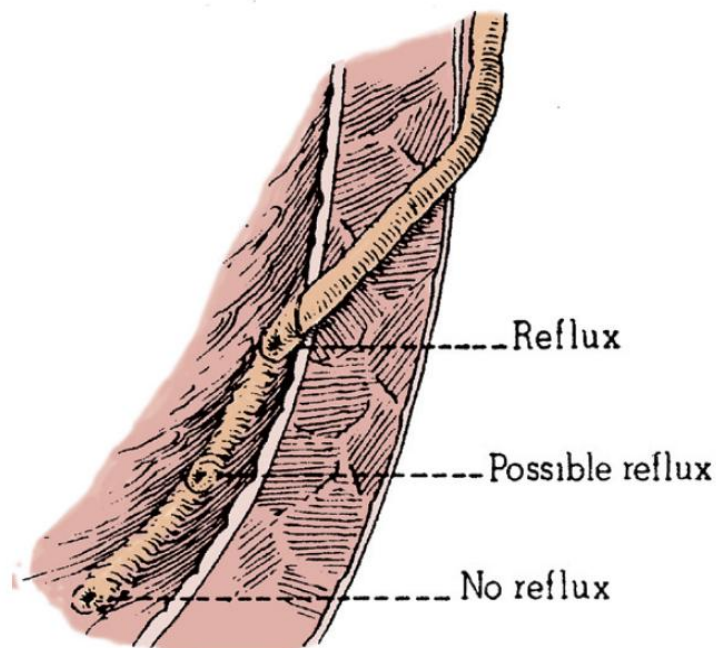


Figura 3. Mecanismo valvular passivo¹⁸.

Crê-se que o comprimento intravesical do ureter seja determinado geneticamente, facto que poderá explicar a maior incidência em familiares de crianças afetadas.

Em termos absolutos, com o crescimento da criança, para além de um maior suporte muscular, o trajeto submucoso do ureter aumenta substancialmente a sua extensão, o que traduz um processo de maturação do mecanismo anti-refluxo^{10,17}. Este é o motivo fundamental para a expectativa de resolução espontânea do RVU primário, adquirindo maior expressão na infância precoce (até aos dois anos de idade)¹⁰.

No que diz respeito ao terceiro componente do mecanismo de anti-refluxo e à sua falência, a disfunção vesical, como acontece por exemplo na bexiga neurogénica, é responsável por RVU secundário, tema que não é alvo deste trabalho.

9. Genética

A prevalência familiar de RVU é expressiva: 66% em filhos de pais doentes^{7,10}, 35,7% se apenas um pai com refluxo, 25 a 34%¹⁰ entre irmãos^{5,11}, elevando-se a 35% em gêmeos dizigóticos e mais de 80% em monozigóticos²⁰. Estes resultados apontam claramente para o carácter hereditário desta condição, com um provável modo de transmissão autossômico dominante^{7,5,11,18,20}.

São vários os estudos experimentais que implicam determinados genes na localização embriológica do botão ureterico e na formação da junção vesicoureterica, mas nenhum tem, para já, relação ou ação provada em humanos, apontando para um mecanismo de doença poligénico complexo¹⁸.

Análises de segregação e *linkage* implicaram uma série de *loci* na patogénese de RVU, com especial importância para dois, nos cromossomas 1p13 e 2q37¹¹, sob transmissão autossômica dominante com heterogeneidade lócica. Ainda não foram identificados os genes subjacentes ao refluxo, contudo, dois estudos recentes descrevem mutações de segregação no gene ROBO2 em até 5% das famílias estudadas com RVU¹¹.

A ausência de refluxo nos progenitores de crianças doentes põe a possibilidade de alguma contribuição recessiva. Um estudo de 2009¹¹ descreve hereditariedade recessiva de um alelo de alto risco de alta frequência no cromossoma 12p11-q13¹¹.

Apesar da ausência de estudos conclusivos em relação ao padrão genético, é consensualmente aceite o carácter hereditário do refluxo vesicoureterico.

10. Apresentação Clínica

O refluxo vesicoureterico é por norma assintomático, suspeitando-se da sua existência perante uma hidronefrose e/ou uma ITU.

Apresentação pré-natal

A hidronefrose ou dilatação da pélvis renal pode ser identificada *in utero* por ecografia. A Associação Urológica Americana define hidronefrose como um diâmetro da pélvis renal superior a 4 mm, durante o segundo trimestre, ou superior a 7 mm no terceiro trimestre^{6,12}.

Não obstante de na maioria dos casos (53%) ser um achado isolado sem consequências pós-natais, a hidronefrose pré-natal pode estar associada a várias anomalias congénitas. Entre elas, o RVU, com uma prevalência estimada de 15 a 16%, pelo que é necessário o estudo pós-natal do trato urinário¹².

Apresentação pós-natal

A maioria dos casos de RVU é diagnosticada após uma ITU - a incidência da primeira ITU em crianças com idade inferior a seis anos é de 6,6% e 1,8% e cumulativa na infância de 7,8% e 1,6%²¹, conforme se trate do sexo feminino ou masculino, respetivamente

A clínica de uma ITU caracteriza-se, classicamente, nos lactentes, por febre, vômitos e mau estado geral com possível recusa alimentar. Nas crianças mais velhas, o quadro pode ser composto por urgência miccional, disúria, polaquiúria, dor lombar e tenesmo vesical. No sexo feminino, o grau de inflamação durante a ITU parece ser um importante fator de gravidade²².

A pielonefrite é normalmente causada por uma infecção bacteriana ascendente do trato urinário⁷. Em 54% das crianças com pielonefrite, estará subjacente RVU.

Refluxo e a Lesão Renal

Crê-se que o refluxo de urina estéril não seja suficiente para criar lesão renal²³, sendo necessária a colonização da urina por bactérias patogênicas - princípio do tratamento médico expectante com antibioprolaxia até resolução²³.

As pielonefrites por refluxo de urina contaminada provocam alterações do parênquima renal com a possível formação de cicatrizes renais e perda de função renal.

Um terço dos doentes com RVU tem cicatrizes renais^{5,24}. A sua presença aumenta a probabilidade do desenvolvimento de sequelas nefastas a longo prazo²⁵, como insuficiência renal e hipertensão. Em crianças com menos de dois anos de idade, são encontradas mais frequentemente anomalias, na cintigrafia renal com DMSA, naqueles com refluxo grau III-V e com ITU recorrentes. Rapazes com refluxo bilateral severo e creatinina sérica superior a 0,6mg/dL no primeiro ano de vida estão entre os que têm maior risco de desenvolvimento de doença renal crônica⁴. Não obstante, existem estudos que advogam que o RVU é um mau preditor de cicatrizes renais em crianças com ITU⁴.

Designa-se cicatriz, a substituição de tecido normal destruído por tecido fibroso. No rim, descreve regiões fibrosas e retraídas que foram destruídas por infecção. É uma

complicação prevenível de pielonefrite, que, por sua vez, é diretamente influenciada pelo RVU na presença de infecção vesical. De facto, este providencia um mecanismo hidrodinâmico mecânico que facilita a ascensão de micro-organismos da bexiga para os rins e assim acelera a infecção do tecido renal após colonização vesical¹⁸.

Estudos demonstram não só uma maior incidência de pielonefrite em crianças com refluxo primário de alto grau, como uma relação diretamente proporcional entre a cicatrização e o grau de refluxo a que está associado^{6,26}. Além disso, alguns autores²⁷ reportam que após a correção do refluxo, mesmo na presença de bacteriúria assintomática, não há aparecimento de novas cicatrizes mesmo.

A fisiopatologia da cicatrização renal depende de vários fatores:

Idade - a predisposição do rim à cicatrização pós-pielonefrítica é inversamente proporcional à idade, acumulando-se o maior risco no primeiro ano de vida. Ransley e Risdon propuseram a teoria de Big Bang, em que a maior parte da cicatrização a que o rim está suscetível, ocorre após o primeiro episódio de pielonefrite e que as futuras cicatrizes serão improváveis na ausência de infecções de repetição. Será então de esperar, poucas alterações na cintigrafia de seguimento^{18,23}.

Anatomia Papilar – as papilas compostas (côncavas) apresentam ductos que se abrem nos cálices em ângulo reto, enquanto que os ductos das mais convexas abrem obliquamente, produzindo um efeito valvular anti-refluxo (Figura 4). As primeiras surgem em maior quantidade nos cálices polares, estando estas zonas mais sujeitas a refluxo intrarrenal¹⁸.

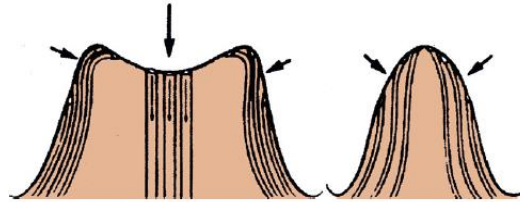


Figura 4. Configuração das papilas renais¹⁸.

Virulência Bacteriana, Susceptibilidade e Resposta do hospedeiro - determinados fenótipos bacterianos representam uma vantagem infecciosa com maior capacidade de aderência ao urotélio e activação de respostas biológicas específicas²⁸. A resposta bacteriana actua no sentido da sua sobrevivência e proliferação, assim como na inibição das defesas do hospedeiro, através da libertação de endotoxinas e da redução de peristalse, com estase e diminuição do fluxo normal de urina. A resposta do hospedeiro perpetua os sintomas clínicos de ITU¹⁸.

Uma vez que a principal via de acesso bacteriano ao trato urinário é a uretra, o número e tipo de organismos vaginais e prepuciais determinam a propensão individual à colonização vesical. Fatores locais, como a higiene e hábitos intestinais, influenciam a carga bacteriana que se apresenta na região perineal vinda do trato intestinal – principal fonte de organismos patogénicos. Outro fator importante é o tempo de intervalo entre micções, pois o volume urinário pós-miccional é um bom meio para a ascensão de micro-organismos e a duplicação bacteriana efectua-se em minutos (como é o caso da *E.coli*). Logo, é fácil entender que numa bexiga que não é esvaziada por horas, se gere uma quantidade de micro-organismos suficiente para uma infeção clínica¹⁸.

A resposta imune clássica à infeção assume crucial importância, com a activação do sistema de complemento e o recrutamento de neutrófilos e macrófagos^{7,8}. Algumas mutações nos genes que codificam intervenientes neste processo, como o da interleucina-8, podem

aumentar a predisposição à infecção renal²⁹. Secundário a este processo inflamatório, surge isquemia e formação de microabcessos que levam a lesão renal local e cicatrização^{7,8}. Tais considerações poderiam sugerir um tratamento anti-inflamatório, contudo, estes têm o potencial de lesar o rim, por isso, e por agora, a única estratégia farmacológica eficaz para evitar cicatrização no decorrer de uma pielonefrite, é a antibioterapia adequada iniciada nas primeiras horas^{18,23}.

Para além e por consequência das cicatrizes renais, surgem outras complicações no contexto de RVU primário:

Hipertensão - o RVU é a principal causa de hipertensão nas crianças. Não se sabe se devido à nefropatia de refluxo isolada, ou a um ambiente mais complexo com várias anomalias associadas (refluxo e dismorfismo renal ou displasia). É uma consequência a longo prazo, que advém da lesão renal, provocada ou não pelo refluxo complicado (sendo que nos casos não complicados, não parece haver correlação com HTA após dez anos)^{4,8}. Estudos apontam para uma incidência de HTA de 20% em crianças com cicatrizes renais bilaterais⁵.

Insuficiência renal e crescimento somático – a nefropatia de refluxo é responsável por 3 a 25% dos casos de doença renal terminal em crianças³⁰ e 5 a 15% em adultos^{10,30}. A doença renal que acompanha o refluxo pode incluir hiperfiltração, defeitos da concentração urinária e proteinúria³¹, sendo esta mais frequente nos casos de cicatrizes renais bilaterais⁵. Os defeitos da concentração são diretamente proporcionais ao grau de gravidade do refluxo e melhoram após a sua cessação¹⁸.

Um dos melhores parâmetros globais da função renal em crianças é a curva de crescimento somático. Abaixo da curva estão as crianças com RVU, principalmente se bilateral e acompanhado de alguma lesão renal. A terapêutica do refluxo permite recuperar percentis, tanto em altura como em peso³².

11. Classificação

11.1 Classificação do refluxo vesicoureterico

O International Reflux Study Group (IRSG) desenvolveu um sistema de classificação com base no grau de preenchimento retrógrado e na dilatação do sistema coletor renal. Esta avaliação é feita por CUMS e classifica o RVU em cinco graus, de crescente gravidade (Tabela 1).

O grau I corresponde a refluxo limitado ao ureter, sem a dilatação deste; no grau II, o refluxo atinge o ureter, pélvis e os cálices renais, sem dilatação, com fónices caliciais normais. O grau III envolve dilatação ligeira a moderada ou tortuosidade do ureter e moderada dilatação da pélvis renal, mas ausência ou abaulamento mínimo dos fónices caliciais; no grau IV, há tortuosidade moderada do ureter e dilatação da pélvis e dos cálices renais, com completo abaulamento dos fónices, mantendo-se, contudo, as impressões papilares na maioria dos cálices, o que não ocorre no grau mais avançado de refluxo, o V, com dilatação e tortuosidade marcada do ureter, pélvis e cálices renais dilatados e o já referido desaparecimento das impressões papilares (Figura 5)⁵.

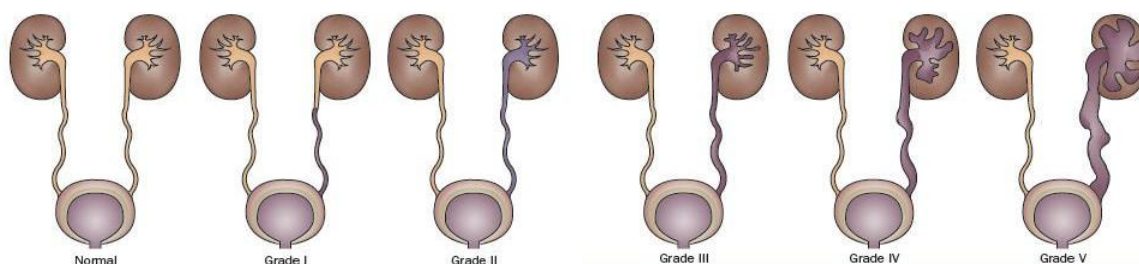


Figura 5. Ilustração da Classificação Internacional de refluxo vesicoureterico, segundo o International Reflux Study Group⁵.

A gravidade do refluxo classifica-se em ligeira, que corresponde aos graus I e II; moderada – Grau III - e severa nos Graus IV e V.

Um sistema similar com base em achados por cintigrafia renal com ^{99m}Tc -DMSA classifica o refluxo em apenas 3 graus e correlaciona-os com o Sistema Internacional referido – ligeiro (CUMS Graus I e II), moderado (CUMS grau III) e severo (CUMS Graus IV e V).

Muitas vezes refere-se o refluxo como sendo de baixo grau (I e II) e alto grau ou avançado (III, IV, V), que é aquele com maior risco de sequelas renais.

Graus de RVU	Refluxo
Grau I	Limitado ao ureter sem dilatação deste
Grau II	Atinge ureter, pélvis e os cálices renais, sem dilatação; fónices caliciais normais
Grau III	Dilatação ligeira a moderada ou tortuosidade do ureter e moderada dilatação da pélvis renal; ausência ou abaulamento mínimo dos fónices caliciais
Grau IV	Moderada tortuosidade uretérica e dilatação da pélvis e cálices renais; completo abaulamento dos fónices renais; manutenção das impressões papilares na maioria dos cálices;
Grau V	Dilatação e tortuosidade marcada do ureter, dilatação marcada da pélvis e cálices renais; desaparecimento das impressões papilares na maioria dos cálices.
RVU = refluxo vesicoureterico	

Tabela 1. Classificação internacional do refluxo vesicoureterico.

11.2 Classificação de Cicatrizes Renais

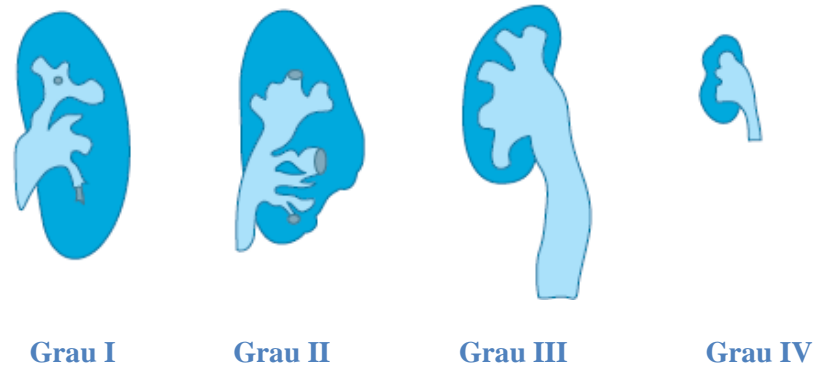


Figura 6. Classificação de cicatrizes renais³³.

As cicatrizes renais podem ser classificadas em quatro graus de crescente gravidade (Figura 6): o grau I corresponde a uma ou duas lesões ligeiras e o II implica três ou mais áreas lesadas. Considera-se grau III, a existência de lesão generalizada semelhante a nefropatia obstrutiva, e, por último, grau IV quando o rim está atrófico em insuficiência renal terminal, com função renal inferior a 10%.

12. Diagnóstico

O diagnóstico de RVU baseia-se na demonstração de refluxo de urina da bexiga para o trato urinário superior por métodos imagiológicos. Estes visam primordialmente a caracterização morfológica, como a dilatação, o grau de refluxo, e anomalias associadas. Indiretamente, permitem uma avaliação funcional.

Atualmente, o exame de eleição para o diagnóstico de RVU é a cisturografia miccional seriada (CUMS) com contraste (Figura 7). Para a avaliação da função renal, o exame preconizado é a cintigrafia renal com radionuclídeos (^{99m}Tc -ácido dimercaptosuccínico ou DMSA) (Figura 9) e, de eventualmente a ecografia renal.

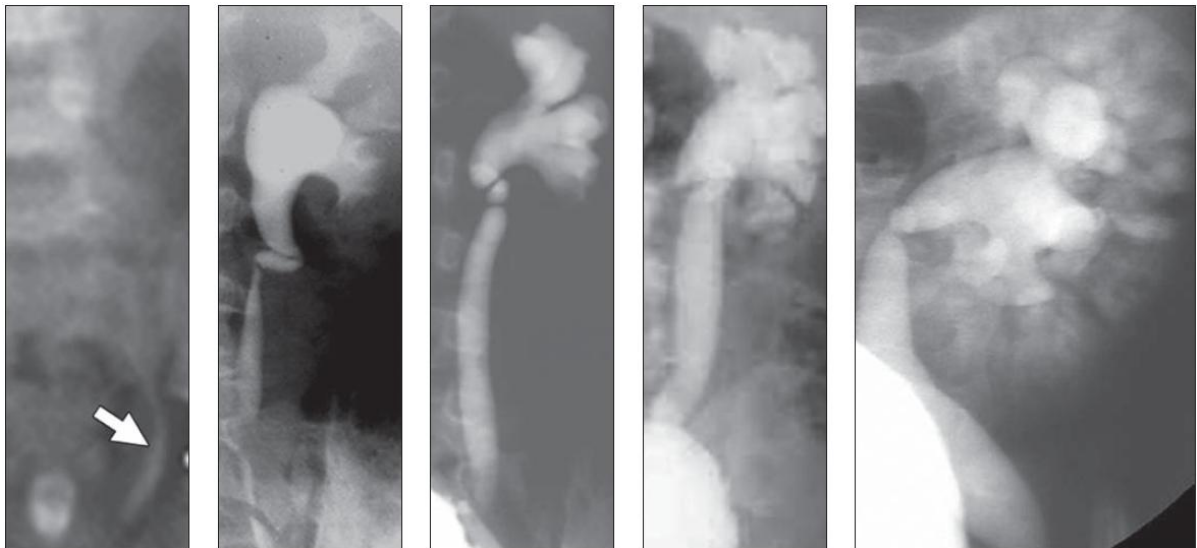


Figura 7. Cisturografia com contraste miccional seriada - Graus I-V da Classificação Internacional de Refluxo Vesicoureterico⁷.

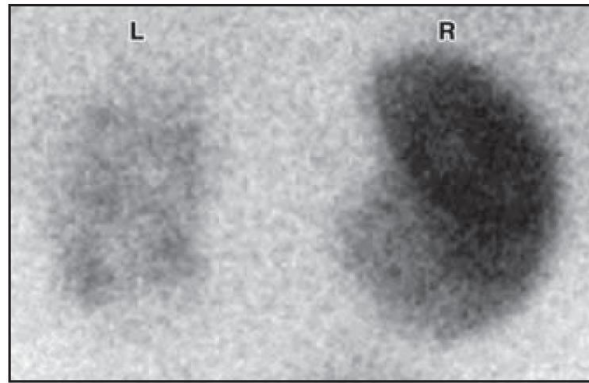


Figura 8. Cintigrafia renal com ^{99m}Tc -DMSA : defeitos de captação no rim esquerdo⁷.

A ecografia miccional com contraste tem surgido em vários estudos, como um método alternativo com um forte poder diagnóstico. Permite a imagem ecográfica da bexiga por agentes de contraste sem radiação ionizante, mas mantém necessidade de cateterização vesical. A sensibilidade varia entre 57% e 100% e a especificidade entre 85% e 100%. Sendo um exame imagiológico sensível, principalmente para graus mais avançados, e livre de radiação pode ser considerado como alternativa à CUMS^{34,35}.

Também se pode realizar cistografia indireta com radionuclídeos ou gamacistografia, que apesar de menor exposição e invasibilidade, não fornece informação anatômica e tem baixa sensibilidade para a detecção de baixos graus de refluxo. O seu uso está limitado ao seguimento de crianças com refluxo já diagnosticado⁴.

Novos métodos imagiológicos têm vindo a ser desenvolvidos, no sentido de evitar a cateterização vesical. Existem técnicas promissoras, como a ecografia-doppler para as crianças com treino vesical, e o estudo da onda Doppler criada pelo jato uretérico em crianças com idade superior a três anos, que apresentam sensibilidade superior a 88% e 70%, respetivamente³.

Em termos analíticos, nos últimos anos, vários estudos têm avaliado os níveis de procalcitonina no decorrer duma ITU febril^{21,36}, como preditor de RVU de alto grau, propondo a sua medição sérica aquando da primeira infeção, no sentido de selecionar os doentes que com grande probabilidade não têm refluxo de alto grau (III-V), e portanto dispensariam a realização de uma CUMS.

Estes estudos concluem que a concentração sérica da procalcitonina é um preditor sensível, forte e independente associado a RVU de alto grau (\geq III), mesmo considerando o aumento dos seus valores por envolvimento parenquimatoso renal precoce. Revelam que um nível de procalcitonina $\geq 0,5$ ng/mL apresenta uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 43% na identificação de RVU de alto grau, com um valor preditivo negativo superior a 94%³⁶.

Deste modo, estes estudos^{21,36} propõem o uso da procalcitonina na identificação de crianças que possam ter RVU de alto grau após a primeira ITU febril⁴, no sentido de evitar a CUMS nesta fase, uma vez que crianças com refluxo graus I e II, com idade superior a 1 ano, após uma única ITU não têm indicação absoluta para tratamento³⁶.

12.1 Apresentação pré-natal

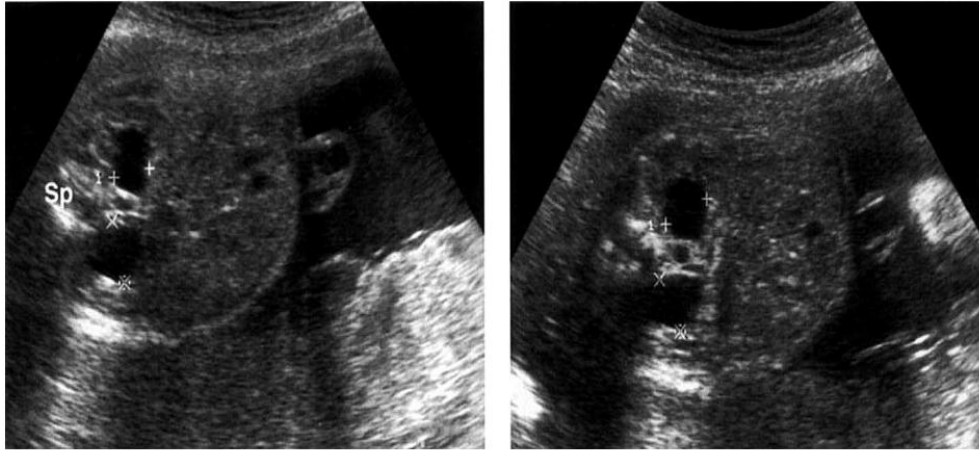


Figura 10. Ecografia: hidronefrose pré-natal³⁷.

Após a deteção ecográfica pré-natal de hidronefrose (Figura 10), estão preconizadas duas abordagens diagnósticas de RVU. A primeira sugere ecografia reno-pélvica (após a primeira semana de vida, altura em que a excreção urinária já está bem estabelecida) e CUMS pós-natal em todas as crianças. A segunda indica a realização de ecografia reno-pélvica pós-natal em todas as crianças com hidronefrose pré-natal, e só se forem detectadas alterações no exame ou surgir clínica de ITU, terão indicação para CUMS. Se história familiar de RVU, mesmo sem alterações na ecografia, poderá estar indicado a realização de CUMS.

12.2 Apresentação pós-natal

O diagnóstico de ITU é confirmado pela presença de crescimento bacteriano de um único organismo numa colheita por punção vesical ou no mínimo 10^5 colónias/mL em colheitas por saco, jato médio ou cateter. Se 10^4 - 10^5 colónias/mL, resultado duvidoso, e 10^3 - 10^4 , provável contaminação³⁸.

As crianças do sexo feminino têm o dobro da probabilidade de ter RVU diagnosticado após uma ITU febril⁶. Em ocasiões mais raras, o refluxo é detetado aquando do rastreio familiar.

O estudo imagiológico deve ser sistematicamente realizado nos seguintes grupos: primeira ITU em criança do sexo masculino, ITU febril em qualquer criança com idade inferior a seis anos, ITU recorrente e anomalia renal pré-natal significativa (hidronefrose)⁶.

A grande questão que se coloca nos dias de hoje é qual tem maior utilidade inicial após uma ITU, a CUMS ou a cintigrafia renal, sendo que uma avalia um possível RVU e a outra deteta alterações renais, neste caso, consequentes de pielonefrite⁴. Existem, deste modo, duas abordagens diagnósticas:

Abordagem “bottom up”⁷ – Academia Americana de Pediatria (1999)

Tem por base o diagnóstico inicial de RVU com ecografia e CUMS em todas as crianças com idade inferior a 2 anos e história de ITU. Após a infeção, avaliação da função renal e possíveis cicatrizes através de cintigrafia renal com DMSA.

Abordagem “top-down”⁷ – Sociedade Europeia de Radiologia Pediátrica (2007)

Foca-se no diagnóstico de possível pielonefrite, indicando a realização de ecografia renal em todas as crianças com ITU. Perante a suspeita clínica de pielonefrite, apesar de uma ecografia normal, preconiza a realização precoce de cintigrafia renal com DMSA durante a infeção aguda^{4,5,36,38}. Se este exame sugerir o envolvimento do trato urinário superior, realizar CUMS para avaliar a presença de RVU.

Esta abordagem baseia-se em resultados estatísticos que mostram que crianças com uma ITU, terão em maior número cintigrafias anormais (51%) do que RVU (26%), pelo que começando por aquele exame, muitas crianças dispensarão a realização de CUMS (exame invasivo com exposição a radiação e risco iatrogénico de ITU)^{4,5,36}.

Em crianças mais velhas, adolescentes e adultos jovens com ITU febris ou recorrentes, dever-se-á realizar inicialmente uma ecografia renal para detetar cicatrizes renais relevantes e/ou anomalias anatómicas que possam condicionar refluxo. Outros exames como CUMS ou cintigrafia renal com DMSA poderão estar indicados para estudo complementar.

13. Anomalias e condições associadas

13.1 Obstrução da junção ureteropélvica

O RVU e a obstrução da junção ureteropélvica (JUP) são duas das condições patológicas mais comuns em urologia pediátrica, coexistindo em 9%¹⁴ a 18% dos casos¹⁸. Na maioria dos casos, o refluxo é ligeiro e resolve espontaneamente¹⁴. A incidência da obstrução da JUP em crianças com RVU varia entre 0,75 e 3,6%, sendo cinco vezes mais provável nos casos de refluxo de alto grau¹⁸.

A etiologia da obstrução da JUP não está bem esclarecida. O refluxo de alto grau pode condicionar a torção do ureter alto e da junção, e os seus efeitos crónicos podem resultar em atonicidade e incapacidade de propulsão de urina pela JUP. No contexto de ITU, a inflamação pode contribuir para obstrução transitória ou crónica da JUP¹⁸. Esta pode comprometer a função renal, mesmo sem infeção, pelo que é necessário a sua avaliação.

O estudo imagiológico por CUMS esclarece o quadro, com duas hipóteses clínicas: obstrução da JUP primária e RVU ligeiro incidental (pélvis mostra pouco ou nenhum preenchimento, enquanto o ureter está dilatado pelo contraste), e obstrução da JUP secundária a refluxo de alto grau (o contraste alcança a pélvis renal, mas visualiza-se mal devido a diluição em volume pélvico grande). Ambas representam uma verdadeira obstrução anatómica, para a qual se recomenda pieloplastia, independentemente da correção do refluxo.

13.2 Duplicação uretérica

O RVU é a entidade mais frequentemente associada a duplicação uretérica (DU) (Figura 11), surgindo em 72% das crianças com ITU no contexto de DU completa³⁹. Na grande maioria dos casos, o refluxo ocorre para o polo inferior, isto porque durante o desenvolvimento embriológico da DU completa (normalmente por duplo botão uretérico), quando o ducto metanéfrico é absorvido pelo seio urogenital, o primeiro ureter a inserir-se neste seio é o do polo inferior, que é deslocado no sentido proximal e lateral quando o outro se insere (lei de Weigert-Meyer). Isto condiciona uma porção intramural uretérica mais curta, logo, maior risco de refluxo^{18,39,40}.

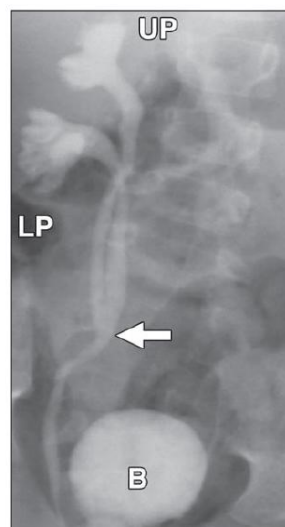


Figura 11. Cisturografia com contraste miccional seriada revela refluxo em criança com duplicação uretérica⁷.

A resolução espontânea do RVU nos doentes com DU pode ser mais tardia¹³, mas nos casos de RVU de baixo grau¹³ ou de DU parcial³⁹, não há maior risco de agravamento do refluxo, infecção ou desenvolvimento de cicatrizes renais, comparado com aqueles sem DU³⁹. O mesmo não se pode dizer em raparigas com RVU de alto grau, em que o refluxo para o

polo inferior aumenta a predisposição às infecções e à cicatrização renal, pelo que a abordagem terapêutica deverá ser mais agressiva¹³.

13.3 Anomalias renais

Uma vez que o desenvolvimento da JVU e do rim está ligado à origem e evolução do botão ureterico, é razoável considerar a existência de refluxo sempre que haja uma anomalia renal na forma e no número. As anomalias renais mais associadas a refluxo são o rim displásico multicístico e a agenesia renal, pelo que a sua presença obriga a realização de uma CUMS. A prevalência de refluxo contralateral em doentes com displasia varia entre 10 e 50%¹⁵. Em relação à agenesia renal, a prevalência de refluxo contralateral é ainda maior, na ordem dos 28%⁴¹. Não está claro se ela representa um extremo de um *continuum* que inclui o rim displásico, mas de qualquer modo, estudos sugerem que o refluxo associado à agenesia tem menor tendência para a resolução espontânea.

13.4 Associação Megabexiga-megaureter

O RVU bilateral severo pode causar a dilatação vesical progressiva, devido a perda de competência da bexiga, uma vez que expelle urina tanto para o exterior como para o trato superior. Este contexto irá perpetuar a dilatação ureterica marcada e traduzir-se-á radiologicamente como um maciço hidroureter e uma bexiga dilatada de paredes finas - associação megabexiga-megaureter. É mais frequente em rapazes e é crucial o diagnóstico diferencial com válvulas da uretra posterior (VUP).

O volume residual persistente é um fator de risco significativo para a colonização vesical. Uma vez que o refluxo tem propensão para exacerbar os efeitos da bacteriúria e a disfunção da JVU é o fator primário que perpetua esta síndrome, a correção cirúrgica do refluxo está indicada¹⁸.

13.5 Outras Anomalias

Não obstante ainda não se ter estabelecido uma base genética comum, são mais de quarenta as condições genéticas ou síndromes descritos que podem envolver RVU, incluindo a associação VACTER (vertebral, anal, cardíaco, traqueoesofágico, renal e anomalias dos membros), o síndrome CHARGE (coloboma, doença cardíaca, atresia das coanas, atraso do desenvolvimento, hipoplasia genital e anomalias da orelha) e o ânus imperfurado. Nos casos em que o refluxo seja previsível, o estudo inicial deverá ser realizado com uma CUMS para avaliar possível disfunção da JVU e anatomia vesical¹⁸.

13.6 Refluxo e Gravidez

Ao longo da gravidez, a morfologia do trato urinário sofre alterações. O tônus vesical diminui devido ao edema e hiperemia, o que predispõe à bacteriúria. Para além disso, o volume de urina no sistema coletor aumenta à medida que a dilatação fisiológica da gravidez evolui. A excreção urinária mais lenta aumenta o crescimento de micro-organismos e propicia o desenvolvimento de pielonefrite.

Numa grávida com RVU, estes fenómenos ganham potencial nefasto. A maioria dos estudos até à data sugere que as mulheres com história de refluxo apresentam maior morbidade durante a gestação devido a complicações relacionadas com as infecções, independentemente daquele ter sido corrigido. Na presença de cicatrizes renais, o risco de desenvolverem hipertensão arterial (HTA) é três vezes maior, e o de pré-eclâmpsia cerca de oito vezes, com uma taxa de intervenções obstétricas mais elevada¹⁸.

Mulheres com RVU, HTA e algum nível de insuficiência renal estão em risco, pelo que devem realizar cirurgia de correção antes da gravidez, para minimizar a morbidade da mãe e do feto¹⁸.

Continua mal definida a morbidade durante a gravidez em mulheres com refluxo persistente, sem lesão renal, mas uma vez que o risco de infeção está aumentado, muitos recomendam correção cirúrgica quando se mantêm refluxo além da puberdade.

14. História Natural e Decisão Terapêutica

14.1 Resolução espontânea

Na maioria dos casos, o RVU irá resolver espontaneamente. São vários os fatores que devem ser avaliados para melhor prever a probabilidade de determinada criança ter resolução espontânea do seu refluxo e ponderar qual a melhor abordagem do doente^{42,43}.

a) Gravidade do refluxo – é o mais importante fator preditor de resolução espontânea, funcionando numa relação inversamente proporcional (Gráfico 1)^{5,44,42}.

b) Apresentação pré-natal por hidronefrose – maior taxa de resolução, independentemente do grau e da idade⁴².

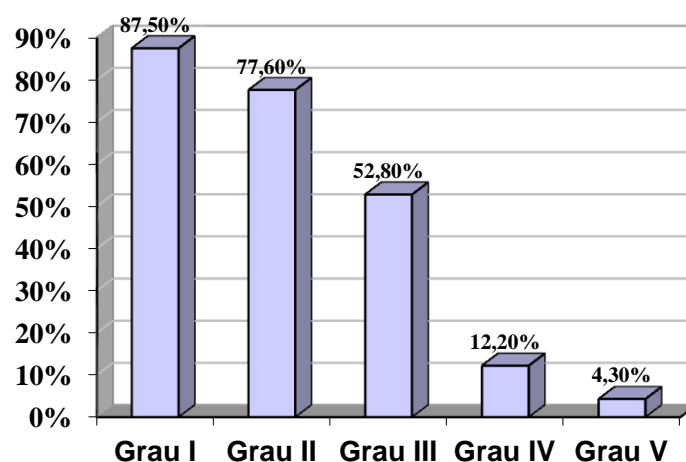


Gráfico 1. Representação gráfica da resolução espontânea do refluxo vesicoureterico em função do seu grau de gravidade⁴⁴.

c) Dinâmica vesical – o volume vesical com o qual surge refluxo pode influenciar a possibilidade de resolução espontânea, e deve ser estudado^{5,43}. A gravidade da anomalia anômica da JVU está inversamente relacionada com a probabilidade de resolução. Desta forma, o refluxo que ocorre no início do enchimento ou a baixas pressões reflete uma maior incompetência do mecanismo valvular - se surge com volume inferior a 50% da capacidade vesical total, a taxa de resolução espontânea será menor comparada com a com volume superior⁴².

d) Gênero - o sexo masculino apresenta maiores taxas de resolução, particularmente no primeiro ano de vida, pois está mais frequentemente associado a hidronefrose pré-natal⁴³. O diagnóstico, assim, é feito mais precocemente e no período em que a resolução espontânea é mais provável⁴². Após o primeiro ano, a probabilidade de resolução baixa significativamente⁴³, permanecendo contudo, superior à das raparigas. No entanto, não deve ser considerado um fator independente absoluto⁴⁵.

e) Idade inferior ou superior a dois anos – a resolução é tanto maior quanto menor a idade de apresentação, particularmente se inferior a um ano⁴⁵. Contudo, as taxas absolutas de resolução espontânea nas diferentes idades não apresentam diferenças estatisticamente relevante⁴².

f) Lateralidade (refluxo unilateral vs. bilateral) – fator independente nos graus III^{42,45} e IV⁴³, com influência na taxa de resolução - maior se unilateral⁴⁵, mas sem significado estatístico quando associado a todos os graus de refluxo ou ao gênero⁴².

g) Anomalias renais e condições associadas – a probabilidade de resolução espontânea é superior em crianças sem lesão renal, quando comparada com outras com dano renal, assim caracterizados por uma cintigrafia renal com DMSA ou ecografia renal⁴³.

Parece haver uma menor probabilidade de resolução do refluxo nas crianças com duplicação uretérica completa associado a refluxo de alto grau⁴³, principalmente em raparigas^{13,39}.

Estudos recentes têm sugerido a dilatação do ureter distal como um fator prognóstico significativo na resolução espontânea. O aumento do diâmetro uretérico relaciona-se com maior gravidade de refluxo e com menor probabilidade de resolução espontânea⁴⁵.

14.2 Decisão Terapêutica

A finalidade da terapêutica é prevenir a pielonefrite e as suas possíveis sequelas⁴, lesão parenquimatosa renal, hipertensão e insuficiência renal crónica⁸. Podem passar-se décadas entre a primeira pielonefrite com cicatriz renal e o desenvolvimento de hipertensão ou insuficiência renal terminal, que além disso podem nunca vir a surgir. Desta forma, apesar de ainda não ter sido otimizada uma fórmula absoluta de abordagem diagnóstica e terapêutica em relação ao RVU, deve-se minimizar a morbidade do tratamento e realizar um correto seguimento dos doentes a longo prazo.

A abordagem terapêutica do RVU é individualizada. Não obstante, baseia-se em cinco princípios, que apesar de alguns serem actualmente contestados, ainda se mantêm como guia de orientação:

- 1) A resolução espontânea é muito comum;
- 2) Refluxo de alto grau tem menor probabilidade de resolver espontaneamente;
- 3) O refluxo estéril é benigno;
- 4) O uso prolongado de antibióticos profiláticos não é prejudicial;
- 5) A taxa de sucesso do tratamento cirúrgico é muito elevada.

A atitude clássica é a administração de antibioterapia em baixa dose, diariamente, para prevenir infecções, sob a premissa de que todo e cada caso de refluxo poderá evoluir para a resolução espontânea, independentemente do grau.

Não é claro até quando se deve esperar pela resolução espontânea; assumindo que não haja intercorrências infecciosas, é razoável esperar até aos cinco anos de idade, a partir dos quais, o rim está menos suscetível a lesão pós-pielonefrítica. Sob este pressuposto, após os cinco anos, os rapazes com refluxo assintomático não necessitam de um seguimento rigoroso, desde que tenham hábitos miccionais corretos e recebam tratamento antibiótico imediato e reavaliação se desenvolvimento de pielonefrite. No sexo feminino, quando o refluxo não resolve até aos cinco anos, opta-se, tradicionalmente, pelo tratamento cirúrgico, no sentido de diminuir a morbidade fetal e materna durante uma gravidez futura¹⁸.

15. Terapêutica Médica

A base desta modalidade reside na manutenção da urina estéril, não apenas com antibioterapia profilática, mas também com estratégias básicas como boa hidratação, hábitos de higiene e esvaziamento vesical corretos, e medidas anti-obstipação²⁴.

A antibioterapia consiste numa toma única de baixa dose, que deverá ser administrada oralmente e à noite, permitindo uma concentração de antibiótico na urina vesical pelo maior período esperado de retenção fisiológica, quando é mais provável o desenvolvimento de infecção.

Segundo as recomendações internacionais, crianças com menos de um ano de idade com RVU e história de ITU febril devem fazer antibioterapia profilática. Se não há história de ITU febril, recomenda-se antibioterapia nos casos de crianças com idade inferior a um ano, com refluxo grau III e IV diagnosticado; nos graus I e II é opcional⁴⁶.

Em crianças com mais de um ano de idade, se refluxo com história de infecções urinárias, ponderar antibioterapia profilática; se sem ITU ou lesões renais, é razoável apenas vigilância, com tratamento antibiótico imediato (primeiras 24 a 48 horas) no caso de desenvolvimento de infecção urinária⁴⁶.

A profilaxia a longo prazo tem as suas limitações: a taxa de ITU recorrente durante o tratamento varia entre 25 e 38%, contudo o risco de desenvolver novas cicatrizes renais com cada ITU é inferior a 3%.⁸ Pode surgir resistência aos micro-organismos e 10% das crianças irão sofrer efeitos adversos dos antibióticos, a maioria dos quais ocorre nos primeiros seis meses⁴⁷.

Em crianças com idade inferior a dois meses, o antibiótico de escolha é o trimetoprim (1-2 mg/Kg/dia) ou a amoxicilina. O sulfametoxazol não está indicado devido à imaturidade hepática nesta idade (o fármaco desvia a hemoglobina fetal e leva a icterícia por hemólise). Depois dos dois meses opta-se pela associação trimetoprim-sulfametoxazol, que pode apresentar efeitos secundários ligeiros como alterações gastrointestinais e alergias. Raramente, surge leucopenia transitória por depressão medular, que reverte com a suspensão do antibiótico; síndrome de Stevens-Johnson e insuficiência renal são ainda menos frequentes, principalmente em dose profilática¹⁸.

A nitrofurantoína também é muito utilizada, numa dose diária 1mg/Kg, não antes de um mês de idade, podendo minimizar o desenvolvimento de resistência a micro-organismos fecais. Este fármaco pode causar fibrose pulmonar e, mais raramente, pneumonia intersticial. A tolerância oral é menor (devido ao sabor) e as queixas gastrointestinais, quando presentes, são mais graves¹⁸.

Uma vez confirmada imagiologicamente a resolução do refluxo, suspende-se a antibioterapia alguns dias depois, reforçando a educação dos hábitos de higiene e miccionais.

Esta modalidade sujeita-se ao fracasso, sem a educação adequada em relação às medidas gerais referidas e à adesão à terapêutica, assumindo as famílias um papel central. A falência da terapêutica médica define-se pela ocorrência de uma infeção febril/ pielonefrite ou a redução da função e crescimento renal durante a antibioterapia profilática, constituindo uma indicação para tratamento cirúrgico²⁴.

Na última década, têm vindo a multiplicar-se os estudos que dizem não haver diferença estatística na incidência de ITU em crianças com RVU sob antibioterapia profilática e crianças sem tratamento a longo prazo (Tabela 2) e por isso, colocam em causa a utilidade

do tratamento médico nos graus I, II e III de RVU. Contudo, muitos destes estudos têm um valor científico contestável, por deficientes metodologias, pelo que até haver estudos conclusivos de alta qualidade, mantêm-se as recomendações descritas.

Atualmente tem vindo a ganhar popularidade o uso de próbióticos como alternativa ao uso de antibióticos (Mutaflor, que contém *E.coli* Nissle 1917 como o agente ativo). O seu objetivo é colonizar o intestino, desviar e suprimir o crescimento de bactérias uropatogénicas, assim como aumentar a imunidade inata do trato gastrointestinal. Ainda são necessários estudos para definir o seu uso²⁸.

Actualmente, está a decorrer um estudo prospectivo randomizado que se espera que venha a esclarecer muitas das dúvidas que hoje ainda se colocam em relação ao RVU (Figura 12), por exemplo, respondendo a perguntas como: Será que a profilaxia antibiótica não previne ITU ou leva a diminuição das cicatrizes renais? Será que a identificação do refluxo representa alguma vantagem? Será que o tratamento correto das ITU é suficiente para preservar a função renal?⁴

Randomized Intervention for children with VesicoUreteral Reflux (RIVUR; NIDDK-sponsored)

- Placebo controlled, double blinded
- Prophylactic TMP-SMZ vs. placebo
- Appropriately powered; 600 children
- Ages 2 mo – 72 mo
- VUR grades I-IV
- UTI diagnosed by catheterized ($\geq 50,000$ CFU/mL) or clean catch ($\geq 100,000$ CFU/mL; no bags); pyuria and single organism
- Outcomes
 - Recurrent UTI (primary outcome; febrile or symptomatic)
 - Renal scarring
 - Antimicrobial resistance
- 2 year follow-up period
- US and VCUg at baseline and VCUg at 2 yr
- DMSA scans at baseline, 1 yr and 2 yr; centrally interpreted
- Specimens (blood and urine) collected for genetic and biosample repositories

Figura 12. Parâmetros clínicos do Estudo RIVUR⁴.

Publicações	Amostra	Idade; Grau de RVU	Estudo	Resultados
Garin et al, (Pediatrics, 2006)⁴⁸	236 crianças após PNA	3 meses a 18 anos; graus I-III	12 meses, prospectivo e randomizado: não profilaxia vs. Profilaxia	Papel da profilaxia na prevenção de ITU recorrente e de novas cicatrizes renais não demonstrado
Roussey-Kessler et al, (J Urol, 2008)⁴⁹	225 crianças com RVU baixo grau	1 mês - 3 anos; graus I- III	18 meses, prospectivo e randomizado: não profilaxia vs. cotrimoxazol	Profilaxia não reduz a incidência global de ITU em crianças com RVU de baixo grau
Montini et al, (Pediatrics, 2008)⁵⁰	338 crianças com RVU diagnosticado após ITU febril	2 meses a 7 anos; com e sem refluxo (I-III)	Prospectivo e randomizado: não profilaxia vs. Profilaxia	Profilaxia não reduz a taxa de ITU por 12 meses após a 1ª ITU com ou sem refluxo, exceto no grau III (é fator de risco para ITU recorrente)
Pennesi et al, (Pediatrics, 2008)⁵¹	100 crianças com RVU diagnosticado após 1ª PNA	média 9 meses; graus II-IV	Prospectivo e randomizado: não profilaxia vs. Profilaxia	Profilaxia não reduz a incidência de PNA aos 2 anos após diagnóstico

ITU = infecção do trato urinário; RVU = refluxo vesicoureterico; PNA = pielonefrite aguda

Tabela 2. Publicações recentes sobre profilaxia antibiótica^{48,49,50,51}.

16. Terapêutica Cirúrgica

A escolha do procedimento cirúrgico é individualizada, sendo realizada pelo cirurgião conforme a sua experiência, a anatomia do doente e as características do refluxo, nomeadamente a lateralidade e o grau de dilatação uretérica.

16.1 Indicações

A falência do tratamento médico, o agravamento da lesão renal e o grau de refluxo têm indicação cirúrgica. Assim, a gravidade do refluxo, a sua lateralidade, e a presença ou ausência de cicatrizes renais determinam a indicação cirúrgica (Figura 13)⁵².

No renal scars	Renal scars
Guideline/preferred option Grade V, uni- or bilateral, age 6–10 years Grade V, bilateral, age 1–5 years Grade III/IV, bilateral, age 6–10 years Persistent grade III-IV, uni- or bilateral, age > 1 year Reasonable alternative to antibiotics Grade V, unilateral, age 1–5 years	Grade III/IV, bilateral, age 6–10 years Grade V, uni- or bilateral, age > 1 year Persistent grade III-V, uni- or bilateral, age > 1 year Grade III/IV, bilateral, age 1–5 years Grade V, uni-or bilateral, age < 1 year

Figura 13. Indicações para tratamento cirúrgico de refluxo vesicoureterico primário⁵².

16.2 Princípios do tratamento cirúrgico

No tratamento do RVU, a técnica de eleição é a reimplantação uretérica. Os princípios desta cirurgia passam por uma mobilização correta do ureter distal, sem tensão ou lesão vascular, e pela criação de um túnel submucoso com calibre adequado que satisfaça uma relação entre o comprimento e a largura de 5:1, como recomendado por Paquin (1959)². São de particular importância, o ponto de entrada na bexiga, a direção do túnel submucoso e da anastomose vesicoureterica, para prevenir estenose, angulação ou mesmo torção do ureter; também o suporte muscular do ureter tem que ser avaliado, para se alcançar um mecanismo anti-refluxo eficaz. Por fim, é importante referir a manipulação cuidadoso da bexiga para reduzir a hematúria e os espasmos vesicais no pós-operatório¹⁸.

16.3 Técnicas cirúrgicas

Como referido, a ureteroneocistostomia ou reimplantação uretérica é a cirurgia clássica de correção de refluxo, sendo realizada através de uma multiplicidade de técnicas cirúrgicas, todas com excelente taxa de sucesso. Contudo, atualmente, está muito difundida a injeção suburetérica endoscópica, uma técnica minimamente invasiva com taxas de sucesso relevantes, pelo que merece destaque.

Sistematizando, os procedimentos cirúrgicos classificam-se de acordo com a abordagem: clássicos, se por via aberta; por laparoscopia ou endoscopia. Os clássicos podem ainda ser divididos quanto à abordagem uretérica como intravesical, extravesical ou combinada. Alguns exemplos são:

Abordagem clássica - via aberta

- Politano-Leadbetter
- Paquin
- Glenn-Anderson
- Reimplantação transtrigonal de Cohen
- Lich-Gregoir modificada
- Trigonoplastia de Gil-Vernet
- Psoas hitch

Abordagem por laparoscopia

- Trigonoplastia de Gil-Vernet
- Reimplantação extravesical
- Reimplantação transtrigonal de Cohen

Abordagem por endoscopia

- Injeção suburetérica

Abordagem clássica

Anestesia

Em todos os casos a cirurgia é feita sob anestesia geral. Geralmente, é administrada antibioterapia profilática aquando da indução anestésica.

Posicionamento

O doente é colocado em posição supina com as articulações coxofemorais em ligeira abdução para facilitar o acesso vesical.

Incisão

Classicamente (Figura 14), realiza-se uma incisão mediana infraumbilical ou de Pfannenstiel cerca de 2 cm acima da sínfise púbica entre as margens laterais do músculo reto abdominal. Através da incisão transversa da fáscia anterior do reto, separam-se as fibras do reto para expor a bexiga.

Nas técnicas intravesicais, o peritoneu é gentilmente afastado da cúpula da bexiga (esta manobra é facilitada com a bexiga em semi-repleção). Aborda-se a bexiga na linha média, estendendo a incisão até cerca de 2 cm do colo vesical.

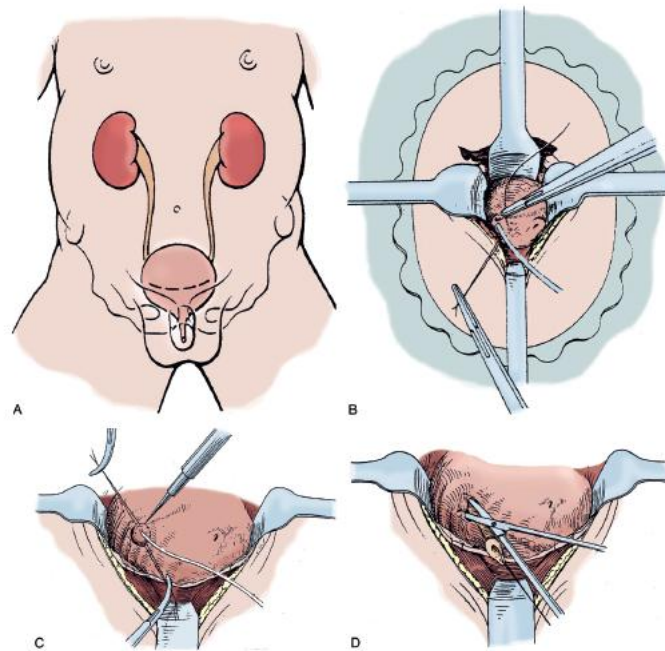


Figura 14. Aproximação vesical típica na cirurgia de reimplantação uretérica¹⁸.

Para abordagem do ureter ou ureteres, este ou estes são cateterizados e cada um é ancorado à bexiga no bordo inferior do meato uretérico, o que permite manter a direção desejada do ureter e facilita o seu manuseamento e tração gentil. De seguida, faz-se uma incisão circunferencial na mucosa vesical com um cauterio de ponta-agulha, a 1-2 mm do meato e diseca-se circunferencialmente. A adventícia do ureter não deve ser violada, para evitar lesão isquémica deste órgão. A dissecação termina quando o ureter alcança a parede da porção vesical contralateral, sem ser exercida tensão. Nesta fase, o cirurgião inicia a construção do túnel submucoso, conforme a técnica escolhida.

Modelagem do ureter

Nos casos de RVU com dilatação uretérica marcada, pode haver necessidade de proceder a técnicas de modelagem, na expectativa de manter uma proporção trajecto/diâmetro eficaz.

Ureteroneocistostomia de Politano-Leadbetter

Esta técnica foi inicialmente descrita em 1958 por Politano e Leadbetter, com o princípio de mobilizar o ureter através de um novo hiato, de localização superior à da inserção original. É criado um túnel submucoso na direção do trígono, medial ao meato original¹⁸.

A vantagem deste procedimento é a capacidade de criação de um túnel longo, que assume extrema importância, principalmente nos graus avançados de refluxo. Para reforçar o mecanismo anti-refluxo, também se pode recorrer a um “psoas hitch”, abordado posteriormente.

Com taxas de sucesso entre 93 e 97%⁵³, está particularmente indicada para correção de refluxo bilateral, de qualquer grau, com a vantagem de fácil acesso ureterico por endoscópio futuro⁵².

No pós-operatório, a hematúria e os espasmos vesicais dolorosos não são raros. Apresenta complicações pós-operatórias em 5 a 10% dos casos, sendo o RVU persistente a mais comum (4-5,6%), particularmente nos graus avançados. A estenose ureterica intramural ocorre em 1% dos casos. A complicação mais temida, apesar de pouco frequente (0,5%) é a lesão do trato intestinal⁵².

Após a mobilização intravesical do ureter já descrita, elege-se o local do novo hiato, de forma a posicionar-se na mesma direção e superior ao original. Sob visualização directa, utilizando uma pinça de ângulo reto, cria-se o novo hiato, através do qual o ureter entra na bexiga. (Figura 15)⁵².

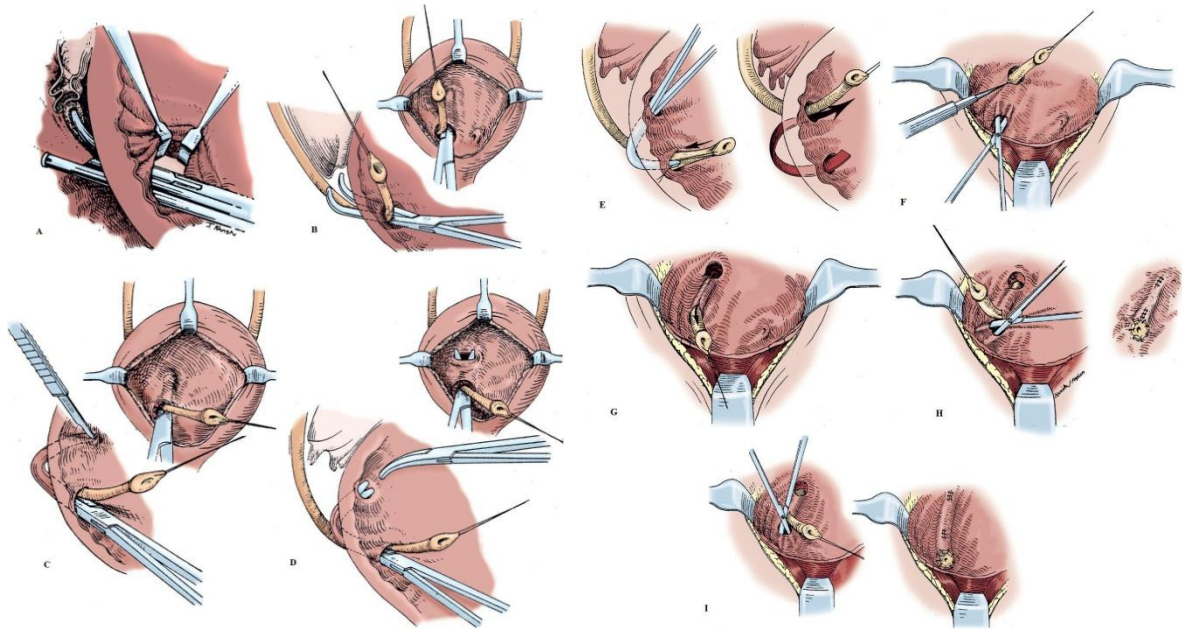


Figura 15. Técnica de Politano-Leadbetter¹⁸.

Constrói-se um túnel submucoso na direção do trígono, medialmente ao meato original. O comprimento do túnel depende do diâmetro do ureter, devendo ser estimado de acordo com a relação de 5 para 1, sugerida por Paquin. O ureter é tracionado através do túnel e é ancorado ao músculo e mucosa vesical.

A patência do canal é confirmada pela visualização dum jato de urina a emergir do ureter. Por fim, encerramento vesical e da parede abdominal. Alguns cirurgiões advogam a drenagem vesical por 48 horas.

Ureteroneocistostomia de Paquin

Em 1959, Paquin descreveu uma técnica combinada intra e extravesical, em que o novo hiato ureterico é criado pelo exterior da bexiga. Este método, de forma semelhante às outras técnicas clássicas, apresenta uma taxa de sucesso superior a 95% para a correção do RVU. A sua técnica modificada é particularmente apropriada para ureteres dilatados e complexos, e nos casos de falência da reimplantação, devida à versatilidade que a técnica combinada permite na abordagem do uréter, e à capacidade de se obter maior comprimento nos túneis submucosos¹⁸.

Primeiro, abordam-se extravesicalmente os ureteres, como já descrito, e aborda-se a bexiga na linha média. Cria-se um novo hiato localizado superiormente ao original. Passa-se uma pinça de ângulo reto através da parede e puxa-se a extremidade de um dreno para o interior da bexiga para criar suporte e facilitar a criação do túnel. Este decorre com a separação da mucosa do detrusor, com o comprimento desejado calculado a partir do diâmetro do ureter. Em casos mais complexos, pode ser necessário um “psoas hitch” para se conseguir maior comprimento do ureter e fixação da bexiga. Uma vez completada a formação do túnel, a cirurgia decorre de forma semelhante à de Politano-Leadbetter.

Ureteroneocistostomia de Glenn-Anderson modificada

Em 1967, Glenn e Anderson⁵⁴ descreveram uma técnica de reimplantação uretérica, em que usando o hiato original e avançando o ureter distalmente em direção ao colo vesical, são evitadas as complicações potenciais associadas à técnica de Politano-Leadbetter. Os resultados são excelentes, com uma taxa de sucesso de 98%.

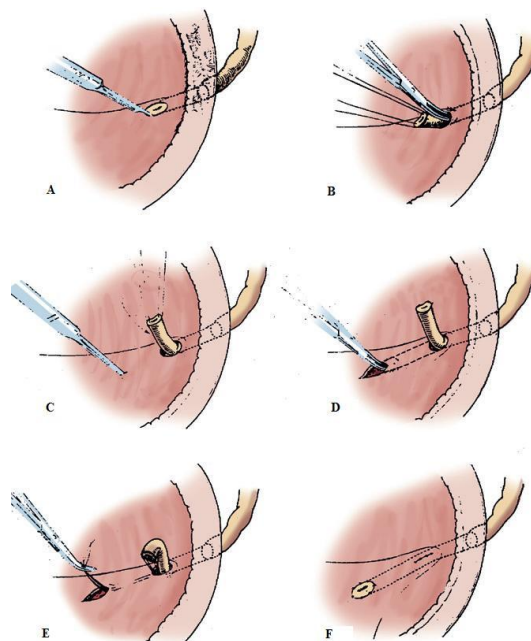


Figura 16. Técnica de Glenn-Anderson original¹⁸.

O ureter é mobilizado como descrito anteriormente, mas com a utilização de suturas de tensão, sem cateterização⁵⁴, uma vez que se mantém a sua trajetória, o risco de torção é muito baixo⁵⁵. Com a descrição original (Figura 16), o ureter não seria mobilizado mais que 2 a 3 cm, mas com o desenvolvimento de um hiato largo, por incisão do detrusor proximal ao meato uretérico original, consegue-se até 15 cm⁵⁵. De seguida, as margens serão reaproximadas distalmente ao ureter, constituindo assim grande parte do túnel⁵⁵.

Reimplantação transtrigonal de Cohen

A técnica de Cohen, descrita em 1975, ultrapassa a limitação do comprimento do túnel submucoso na técnica de Glenn-Anderson, ao direcionar o túnel à parede vesical contralateral, atravessando o trígono. Devido à sua simplicidade e resultados fiáveis – taxa de sucesso até 99% - o procedimento de Cohen é a técnica intravesical mais usada para reimplantação uretérica¹⁸.

Como desvantagens, aponta-se a dificuldade de cateterização retrógrada do meato uretérico para estudos radiológicos posteriores, a inserção de stents ou a abordagem de urolitíase.

Os métodos são similares aos de Glenn-Anderson, com uma abordagem intravesical clássica.

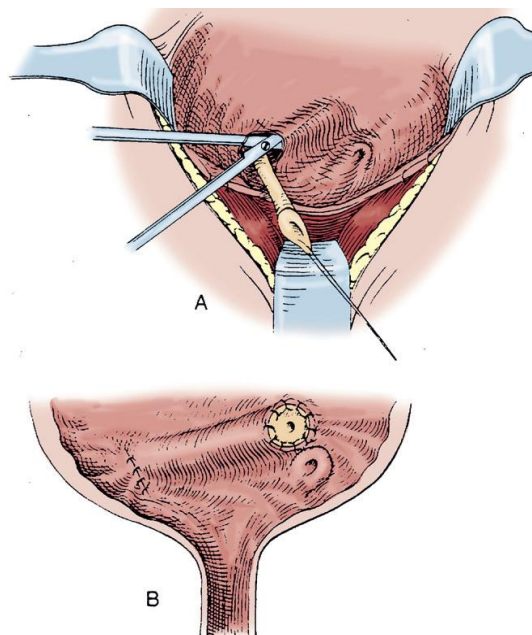


Figura 17. Reimplantação transtrigonal de Cohen bilateral¹⁸.

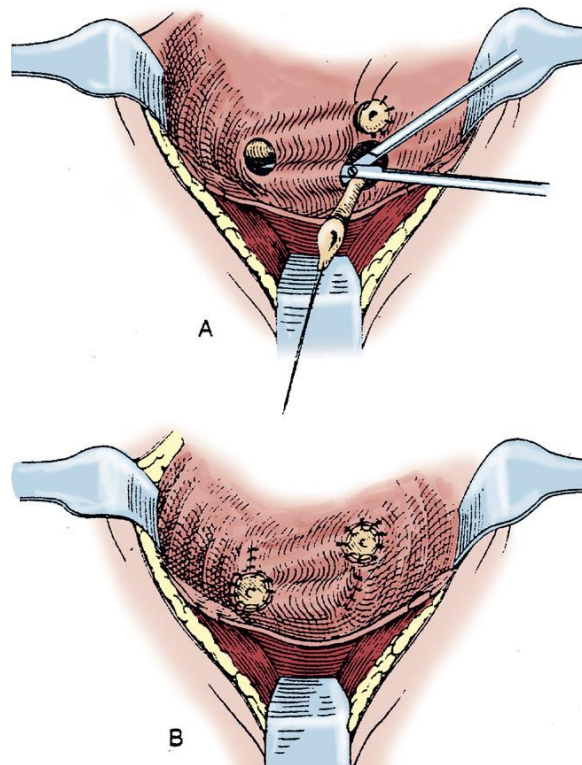


Figura 18. Reimplantação transtrigonal de Cohen - unilateral e bilateral¹⁸.

Quando apenas um ureter vai ser reimplantado (Figura 17), o túnel é direcionado ao meato contralateral, em posição superior. Quando a reimplantação é bilateral (Figura 18), o túnel do ureter mais lateralizado é direcionado superiormente ao meato contralateral. O segundo túnel é direcionado à margem inferior do meato do ureter que foi reimplantado¹⁸.

O ureter é ancorado à mucosa vesical como na técnica de Politano-Leadbetter, e procede-se à confirmação da sua patência através da visualização de fluxo contínuo de urina. Finalmente, encerramento da bexiga e da parede abdominal são completados.

Ureteroneocistostomia de Lich-Gregoir modificada

Na década de sessenta, Lich e Gregoir foram os primeiros a descrever a reimplantação uretérica por abordagem extravesical, que só se popularizou após modificações em 1971⁴⁰ e 1987, que permitem a extensão do ureter e do túnel. As taxas de sucesso a um ano variam entre 92,5 e 98%^{52,56}.

Esta técnica está especialmente indicada nos casos de refluxo unilateral. Permite minimizar a hematúria e os espasmos vesicais que podem surgir no pós-operatório, principalmente nas técnicas intravesicais. É útil nos casos associados a DU, uma vez que é facilmente corrigida num só tempo operatório, abordando os ureteres duplicados como um só⁴⁰.

A principal preocupação com esta técnica diz respeito ao desenvolvimento de retenção urinária transitória, principalmente nos casos de reimplantação bilateral. Esta ocorre entre 3,2% até 20%^{53,56} das crianças, por traumatismo do plexo pélvico autónomo, pelo que é fulcral o domínio da técnica para prevenir a lesão nervosa⁵². Em 2 a 4% dos casos, surge obstrução uretérica⁵².

A lesão nervosa pode-se dever a transecção dos nervos⁵³, a electrocauterização⁵³ ou a neuropraxia¹⁸ pelo trauma cirúrgico. Estas lesões podem ser prevenidas pela dissecação adequada junto à adventícia uretérica, a redução do uso e da corrente do electrocautério, a restrição da incisão do detrusor distal à JVU e a cuidadosa manipulação dos tecidos⁵³.

A abordagem dos ureteres inicia-se por uma incisão de Pfannenstiel, dissecação do peritoneu da parede vesical lateral, identificação da artéria umbilical obliterada e sua divisão^{53,18}, facilitando a dissecação e mobilização do ureter. Como referido, recomenda-se a proximidade à adventícia, com cuidado para não lesar a vasculatura que acompanha a parede ureterica. Identifica-se o trajeto do ureter ao longo da parede posterior e, com a bexiga reflectida medialmente, faz-se uma incisão no detrusor e dividem-se as suas fibras para criar o túnel submucoso (Figura 19)⁵². Uma cúpula uniforme da mucosa sobressairá, dando uma boa referência de que o túnel foi feito no plano adequado. Sugere-se terminar a miotomia num Y invertido, facilitando a reaproximação do detrusor^{53,56}.

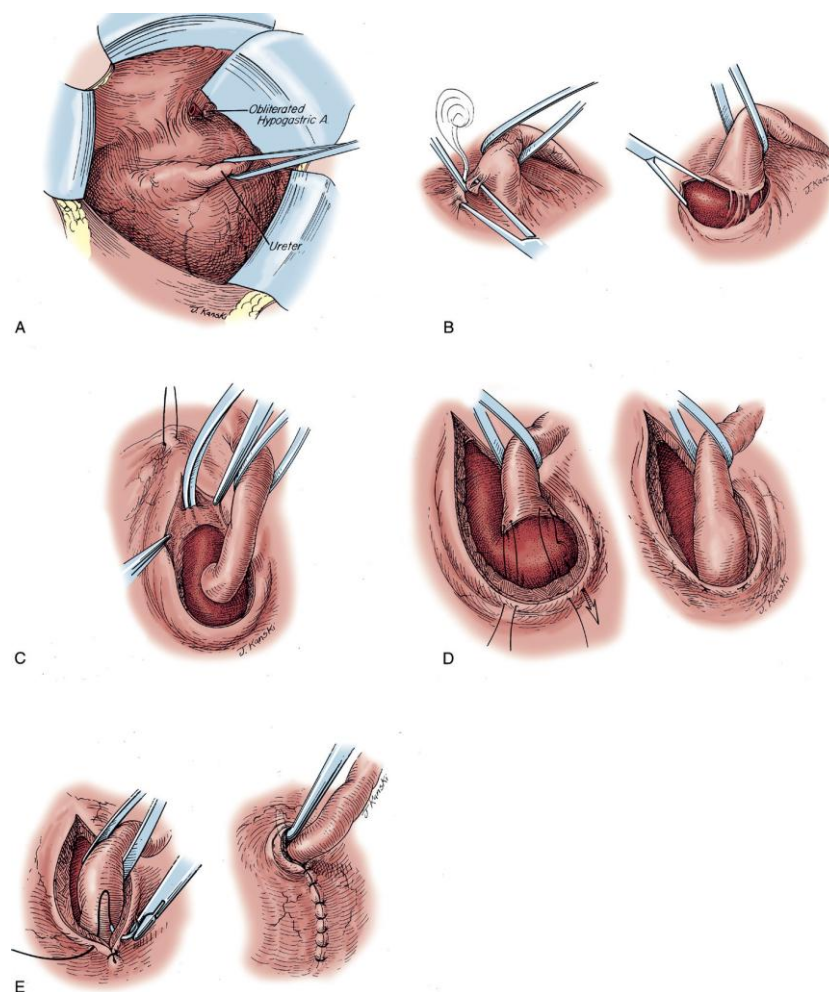


Figura 19. Técnica de Lich-Gregoir modificada¹⁸.

Uma vez completado o desenvolvimento do túnel submucoso, descomprime-se a bexiga, posiciona-se o ureter no novo túnel e reaproxima-se o detrusor com sutura contínua. Deve ser incorporada, em algumas das suturas, a adventícia, para estabilizar o túnel e prevenir a formação de um divertículo. De seguida, testa-se o calibre do hiato com uma pinça de ângulo reto para se confirmar a ausência de qualquer constrição ou compressão uretérica.

Procede-se ao enchimento da bexiga e reinspecciona-se o trajeto do ureter, certificando que não há torções no retroperitoneu ou protusão da mucosa nas extremidades do túnel. Pode-se deixar uma sonda vesical por 24 a 48 horas. Alguns autores recomendam não colocar nenhum cateter, diminuindo a dor e o desconforto por ele provocado^{40,52}.

Doentes nos quais se desenvolve retenção urinária, necessitando de uma sonda vesical ou de cateterização intermitente serão capazes de esvaziamento correto dentro de uma a duas semanas, indicando a reversibilidade da lesão neurológica.

Trigonoplastia de Gil-Vernet

A técnica de Gil-Vernet aumenta o comprimento intramural dos ureteres pela sua aproximação à linha média, e baseia-se na ação esfíntérica das fibras musculares intrínsecas do ureter e de reforço muscular adicional. A sua taxa de sucesso é de 92 a 97%^{57,58}.

Além de ser uma técnica simples e rápida, preserva o trajeto fisiológico do ureter, eliminando a possibilidade de torção ou angulação. Além disso, não dificulta a cateterização uretérica no futuro⁵⁷. Contudo, a taxa de sucesso pode ser menor (80%) com uma maior distância entre os dois meatos uretéricos, e história de ITU recorrente⁵⁸.

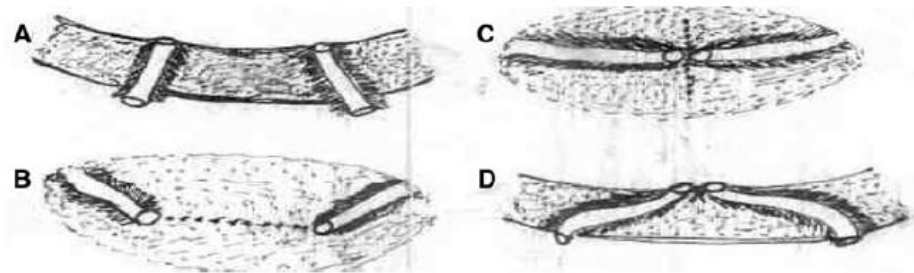


Figura 20. Procedimento de Gil-Vernet⁵⁷.

A abordagem uretérica é intravesical, como já descrito, com a sua cateterização^{57,58}. Disseca-se a mucosa do detrusor entre os meatos uretéricos (Figura 20) e liberta-se o lado medial dos ureteres do tecido circundante e do detrusor, aumentando a sua mobilidade na direção medial. Procede-se à sutura de cada ureter, na linha média, recomendando-se a inserção de musculatura vesical para prevenir a sua lateralização que pode levar a recorrência do refluxo⁵⁷. Removem-se os cateteres e avalia-se a patência dos túneis. Por fim, rafia-se verticalmente a mucosa e encerra-se a bexiga⁵⁸.

“Psoas Hitch”

Com uma taxa de sucesso de 97%⁵², representa uma excelente técnica não só nos casos de falência de outras técnicas com encurtamento do ureter, como no refluxo associado a megaureter e DU. Deverá ser unilateral; se ambos os ureteres forem curtos, fazer “psoas hitch” num lado e transureteroureterostomia no outro. Como desvantagens, por ser uma técnica combinada necessita de drenagem uretérica e vesical prolongada, aumentando o tempo de internamento.

Após abordagem uretérica extravesical, a bexiga é abordada e fixa à bainha do psoas num dos lados dos vasos ilíacos (Figura 21), para manter uma parede posterior vesical estável durante a reimplantação – neste passo é necessário cuidado para não incluir o nervo genitofemoral. Constrói-se o túnel, posiciona-se o ureter dentro da bexiga, faz-se a sua espatulação, cria-se o novo meato e sutura-se à parede vesical. Por fim, coloca-se um cateter supra-púbico⁵².

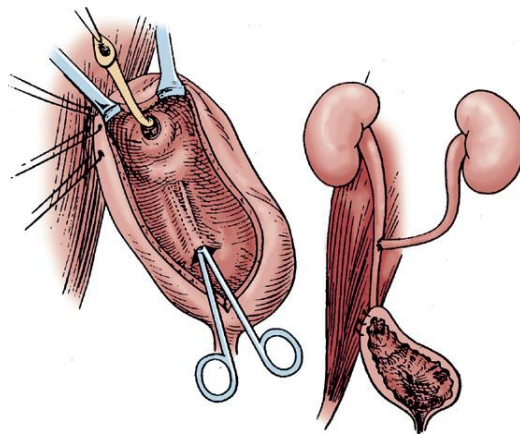


Figura 21. Técnica de “psoas hitch” com transureteroureterostomia¹⁸.

As complicações são pouco frequentes: refluxo persistente em 0,5%, estenose uretérica (0,5-1%) e lesão do nervo genitofemoral com parestesias⁵². O risco de lesão intestinal é raríssimo, pois a reimplantação é feita sob visualização direta⁵².

Laparoscopia

Teoricamente, a abordagem laparoscópica na correção do refluxo permite a taxa de sucesso e a durabilidade das técnicas clássicas, ao mesmo tempo que evita a sua morbidade.

Além dos maiores tempos operatórios (4-6 horas ao contrário da cirurgia aberta que leva 60-90 minutos)⁵² e da necessidade de domínio da técnica, a laparoscopia traz desafios, principalmente na criação do túnel submucoso, mantendo intacto o urotélio vesical, assim como no que diz respeito às suturas, este último pode ser facilitado com a utilização de robótica, ainda pouco difundido, dada a inexistência de um equipamento adequado a crianças pequenas. O progressivo aperfeiçoamento da cirurgia aberta, mais recentemente dispensando a cateterização pós-operatória ainda dificulta mais a definição das condições ideais para indicação desta técnica minimamente invasiva.

Três procedimentos foram reproduzidos por via laparoscópica: o procedimento de Gil-Vernet, a reimplantação extravesical, e a reimplantação transtrigonal de Cohen.

Procedimento de Gil-Vernet

Este procedimento é em tudo semelhante ao correspondente por via aberta, com uma incisão vertical na mucosa do trígono vesical e aproximação dos dois ureteres na linha média com uma sutura submucosa simples.

Reimplantação extravesical

Esta é provavelmente a técnica laparoscópica mais descrita para correção do refluxo. É semelhante à técnica clássica de Lich-Gregoir. Contudo, associa-se a algumas limitações como a reduzida exposição e a dificuldade de realizar algumas manobras devido aos ângulos de entrada a que os instrumentos estão sujeitos. Recentemente, conseguiu-se uma taxa de sucesso por abordagem auxiliada por robótica de 97,6%⁵⁹.

Primeiro, coloca-se um trocar com lente através do umbigo, enquanto duas portas são inseridas de cada lado do recto anterior, ao nível da espinha íliaca antero-superior.⁵⁹ Identifica-se e liberta-se cuidadosamente o ureter dos tecidos envolventes, com a sua mobilização sob a artéria uterina e sem perturbar o plexo pélvico. Identifica-se o trajeto do túnel submucoso e na extremidade distal sutura-se o detrusor, fixando esse ponto à parede abdominal com exteriorização dos fios para controlo da tensão e elevação do detrusor. Dissecta-se o ureter do detrusor com o cuidado de evitar lesão da inervação vesical. Poderá não se conseguir um túnel tão largo e a cúpula saliente de mucosa não será tão evidente como na cirurgia aberta, devido à dificuldade de elevação das margens do detrusor e a menor distensão vesical.

Posiciona-se o ureter no novo túnel e faz-se uma sutura na extremidade proximal para o estabilizar e facilitar o encerramento do detrusor, com sutura contínua, começando no meato ureterico (distalmente). Após a detrusorrafia, a sutura que provocava a retração vesical é libertada e enche-se a bexiga. Observa-se o ureter no novo túnel para excluir angulação ou torção. Pode-se deixar um cateter vesical por 12 a 24 horas.

Reimplantação transtrigonal de Cohen

Para evitar os desafios de laparoscopia numa pélvis pequena e atravessar o peritoneu, foi desenvolvida uma técnica com abordagem transvesical, similar à reimplantação transtrigonal de Cohen, com insuflação da bexiga com dióxido de carbono. Foi descrita a utilização de robótica para facilitar a sutura laparoscópica, melhorando a eficiência do procedimento¹⁸.

Apresenta uma taxa de sucesso de cerca de 94%^{18,60}.

Com o doente em posição supina, procede-se à cistoscopia e à distensão da bexiga. Remove-se o cistoscópio e insere-se um cateter que insufla a bexiga com CO₂ a uma pressão de 10 mmHg. Insere-se uma porta 5 mm (com uma lente 30°) e duas adicionais, uma em cada lado da bexiga, sob visualização direta.

Os ureteres são cateterizados e mobilizados após incisão circunferencial e disseção utilizando o eletrocautério de gancho. O plano de disseção é desenvolvido por tesouras endoscópicas, começando no bordo distal do ureter. Continua-se a disseção por dois a três centímetros. Rafia-se o defeito muscular no hiato uretérico e cria-se o novo meato uretérico. Constrói-se o novo túnel a partir do antigo hiato com tesouras endoscópicas finas. Traciona-se o ureter pelo novo hiato ao longo do túnel. O ureter é espatulado na posição 6 horas e ancorado na sua nova localização com sutura contínua. Encerram-se os orifícios das portas e mantém-se um cateter uretérico por 24 horas.

Endoscopia

Injeção suburetérica

O conceito da injeção suburetérica foi introduzido por O'Donnel e Puri em 1984, como uma alternativa menos invasiva ao tratamento cirúrgico clássico do RVU.

O tratamento endoscópico tem como mecanismo melhorar a fixação do ureter ao trígono, criar um suporte sólido para a JVU e alongar o trajeto intramural do ureter, com simultânea diminuição do seu calibre, pela saliência provocada^{18,52}.

Idealmente, a substância a utilizar será não tóxica, biocompatível, não migratória e sem propriedades imunogénicas. O ácido dextranómero/hialuridónico (Dx/HA) é quem melhor preenche estes requisitos: apresentado em 1995 por Stenberg e Läckren e aprovado em 2001 pela Food and Drug Association (FDA) é, nos dias de hoje, o agente de escolha¹⁸. É composto por microesferas de dextranómero suspensas numa solução de sódio hialurónico. As microesferas, após injeção, induzem a deposição de fibroblastos e colagénio, levando à expansão de tecido endógeno.

Esta modalidade está primariamente indicada em refluxo de baixo grau, tendo uma taxa de sucesso muito variável conforme diferentes estudos, com injeção única superior a 90% no caso de refluxo grau I e a 72% no grau II (Gráfico 2)⁵². A falência global desta técnica é de cerca de 26%⁶¹ e ocorre maioritariamente por deslocação do material ao longo da bainha de Waldeyer (injeção muito profunda)⁶¹ ou por perda de volume⁵², levando à necessidade de nova injeção ou opção por reimplantação uretérica. Assim, a sua principal desvantagem reside na fraca taxa de sucesso principalmente nos casos de refluxo de alto grau, comparando com

correção cirúrgica clássica: 70% no grau III e cerca de 50% no grau IV⁵² (Gráfico 2). No grau V (Gráfico 3), a taxa de sucesso é de cerca de 50%, não sendo consensual se a reimplantação uretérica deverá ser a primeira escolha nestes casos ou se dever-se-á oferecer primeiro esta modalidade, sob a premissa que metade dos doentes irá resolver sem necessidade de intervenção cirúrgica major⁶².

Parece também haver menor taxa de sucesso nos casos associados a DU⁶¹.

Um ponto a ter em consideração, dado ser uma técnica ainda relativamente recente, é a ausência de dados de eficácia ou de possíveis complicações a longo prazo⁵².

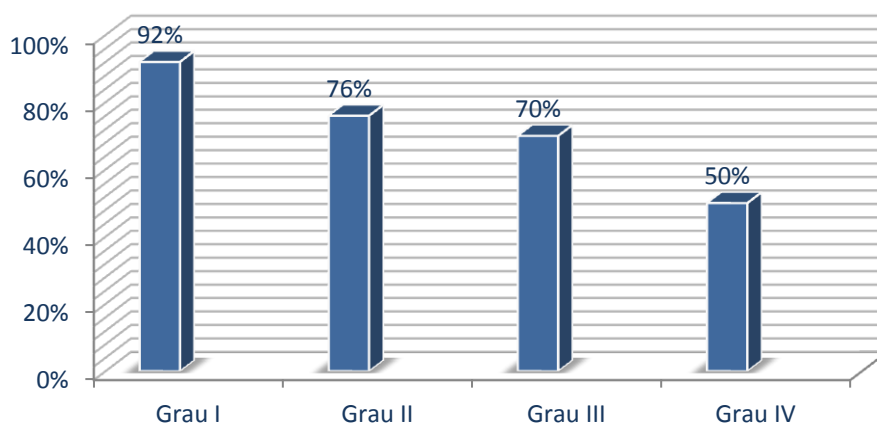


Gráfico 2. Resolução do refluxo com injeção suburetérica endoscópica única⁵².

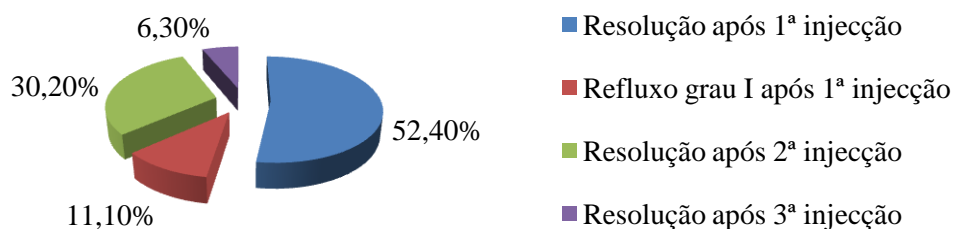


Gráfico 3. Taxa de resolução de refluxo grau V com injeção suburetérica endoscópica⁶².

É uma técnica muito simples, que dura cerca de 15 minutos e pode ser feita em regime de ambulatório. Sob anestesia geral e antibioprolaxia^{61,63}, faz-se cistoscopia e enche-se a bexiga até $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ do volume para permitir visualização do ureter. Introduce-se uma agulha sob a mucosa vesical⁶¹, e aqui a abordagem difere.

Na descrição clássica (Figura 22), a agulha é colocada a 2-3 mm distais à JVU e avançada no plano submucoso 4 a 5 mm^{18,64}.

Foi introduzida, nos casos de refluxo severo e ureteres sem túnel submucoso, uma modificação da técnica que mostrou taxas de sucesso superiores (92% vs 79% com abordagem clássica)⁶⁵. Descrevem a introdução da agulha diretamente no meato afetado - na submucosa, aproximadamente 4 mm, no sentido medial-distal do túnel ureterico, na posição 6 horas⁶³ - para aumentar o comprimento do ureter intramural e formar um meato tipo fenda⁶⁴.

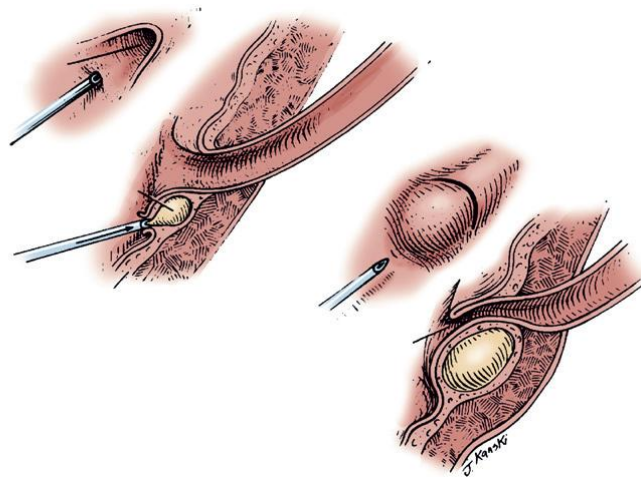


Figura 22. Técnica endoscópica de injeção suburetérica clássica⁵.

Com estas modificações, actualmente incluem-se duas injeções, até total coaptação do túnel. A proximal deve levar a coaptação do túnel proximal e a distal realiza-se pela colocação da agulha à mesma profundidade junto ao meato uretérico, injetando até que este coapte e seja elevado à altura do túnel (Figura 23). Se o meato não coaptar por completo, está indicado o procedimento clássico. Após cada injeção, deve-se testar o ureter, que deve permanecer coaptado com a hidrodistensão provocada⁶³.

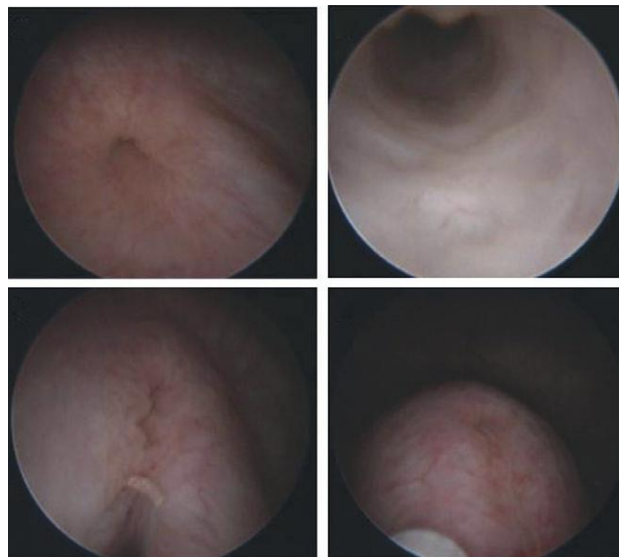


Figura 23. Imagem endoscópica da injeção suburetérica⁵.

No pós-operatório, continua-se a profilaxia antibiótica durante seis semanas até confirmação imagiológica da resolução do refluxo^{52, 61} com realização de uma CUMS⁴⁶.

A morbidade associada com a injeção de Dx/HA é mínima: cistite em 6,4% dos doentes, espasmos vesicais em 2% e ITU febril em menos de 1%⁶¹. A obstrução uretérica é rara (0,6%)⁵.

	Vantagens	Desvantagens
Lich-Gregoir	Técnica cirúrgica simples Sem necessidade de dreno uretérico ou vesical Internamento curto	Correção não síncrona de refluxo bilateral Retenção urinária (conforme fatores de risco - 8-15%) Obstrução uretérica (2-4%)
Politano-Leadbetter	Correção síncrona de refluxo bilateral Neo-ostium em posição anatômica correta Neo-ostium facilmente acessível por endoscópio	Refluxo persistente em refluxo alto grau (4-5,6%) Aperto uretérico intramural (1%) Risco de lesão intestinal (0,5%)
Psoas hitch	Correção de RVU associado a megaureter e DU Correção de falências com outras técnicas	Abordagem intra e extravesical Drenagem uretérica e vesical prolongada Internamento mais longo
Injeção suburetérica endoscópica	Tratamento em ambulatório com morbidade mínima Alternativa adequada a profilaxia antibiótica a longo prazo no refluxo baixo grau	Baixa taxa de sucesso no refluxo de alto grau e se DU

Tabela 3. Vantagens e desvantagens potenciais das várias técnicas cirúrgicas⁵².

Re-Reimplantação

As cirurgias de re-reimplantação são tecnicamente difíceis e requerem grande atenção ao pormenor e meticulosidade na técnica.

Para alcançar um túnel submucoso adequado é necessária a dissecação do ureter e a sua extensa mobilização. Isto é mais facilmente atingido pela combinação da mobilização intra e extravascular. O ureter deve ser cuidadosamente avaliado e todos os segmentos isquémicos excisados. Deve-se observar hemorragia espontânea da extremidade distal dividida e atividade peristáltica, para se garantir bom suprimento sanguíneo e musculatura íntegra, respetivamente.

A técnica mais utilizada é a do psoas hitch, descrita anteriormente, associada a uma transureteroureterostomia se ureteres bilateralmente curtos.

Outra hipótese, é o retalho de Boari, em que se estende um retalho da parede posterior vesical até à anterior. Deverá ser largo o suficiente para permitir a sua tubularização e a criação de um túnel submucoso.

Como alternativa, pode estar indicado um substituto ureterico: o ureter pode ser substituído ou alongado por um segmento de intestino reconfigurado (Figura 24). Apesar de descrito mais frequentemente a utilização de íleon (devido ao seu menor diâmetro), a proximidade do cólon ao ureter e a sua posição retroperitoneal são vantagens, pelo que o seu uso tem vindo a ganhar popularidade⁶⁶.

Isola-se um pequeno segmento de cólon (2 cm), abre-se longitudinalmente ao longo do bordo anti-mesentérico, dobra-se e com a ajuda de um tubo com o diâmetro desejado, sutura-

se e anastomosa-se ao trato urinário saudável. Com a minimização de mucosa exposta, não se verificam consequências metabólicas⁶⁶.

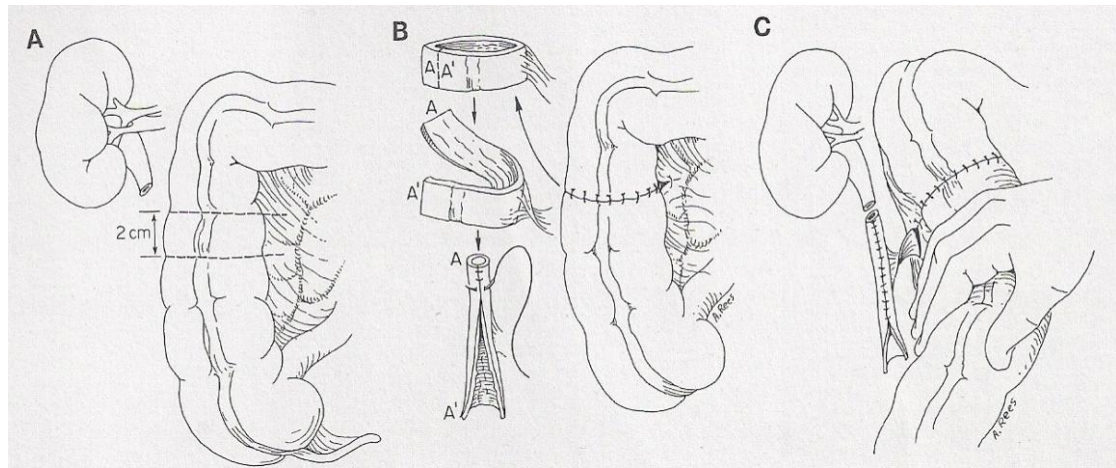


Figura 24. Substituto uretérico com cólon reconfigurado⁶⁶.

16.4 Avaliação no pós-Operatório

No pós-operatório da cirurgia de reimplantação, a presença de dilatação uretérica ou hidronefrose ligeira não é incomum (4,7%⁶⁷-7,2%⁶⁸). Contudo, se a dilatação persistir para além de três meses ou se agravar, dever-se-á reavaliar a situação.

A taxa de sucesso global da ureteroneocistostomia é de cerca de 98%. De facto, estudos mostraram que um ano após a cirurgia, os doentes com RVU ligeiro não apresentavam alterações imagiológicas, ITU recorrentes ou dificuldades no esvaziamento vesical, explicando a praticamente total ausência de refluxo com a cirurgia^{67,68}.

Estes resultados fazem ponderar a necessidade de técnicas imagiológicas no período pós-operatório. Em relação à ecografia, está preconizada a sua realização entre as 6 e as 12 semanas após a cirurgia. Há quem defenda a sua realização apenas em crianças com clínica de obstrução⁶⁸. No que diz respeito à CUMS, sugere-se que seja evitada; as recomendações internacionais referem-na como opcional⁴⁶. Como alternativa à CUMS, pode-se realizar uma gamocistografia (menor exposição a radiação e sem necessidade de cateterização vesical) que apenas permite detectar a presença ou não de refluxo persistente.

Em casos de RVU moderado e severo ou em que haja hidronefrose pós-operatória ou desenvolvimento de ITU, recomenda-se a realização adicional de CUMS^{46,67,68}.

Se se detetar na ecografia o desenvolvimento de novas cicatrizes renais, uma discrepância no desenvolvimento renal ou ITU recorrente, o doente deve ser sujeito a reavaliação radiológica completa.

16.5 Complicações cirúrgicas precoces

16.5.1 RVU persistente

O refluxo após a ureteroneocistostomia não é normalmente um problema clínico significativo, resolvendo espontaneamente, na maioria dos casos, até um ano, provavelmente pela redução de inflamação vesical e resolução da disfunção vesical que pode estar presente no período pós-operatório precoce. Ocorre principalmente com as técnicas intravesicais como é o caso da Politano-Leadbetter, na qual a incidência ronda os 4 a 5,6%⁵². A persistência do refluxo após um ano é mais comum naqueles com graus severos de RVU pré-operatoriamente.

16.5.2 RVU contralateral

Estudos retrospectivos apontam para uma incidência de refluxo contralateral entre 5,6% a 20%⁵². Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre as várias técnicas cirúrgicas, mas o grau de refluxo ipsilateral pré-operatório, assim como os casos de DU, mostraram estar correlacionados com um maior risco de complicar com refluxo contralateral⁵².

Em doentes que se submeteram a injeção suburetérica endoscópica, Kumar e Puri (1997), 7% veio a apresentar refluxo contralateral, não tendo sido encontrada correlação com o grau de refluxo ipsilateral pré-operatório.

Devido à elevada taxa de resolução espontânea, não está indicada a reimplantação bilateral profilática em casos de refluxo unilateral. As recomendações para acompanhamento

do refluxo contralateral variam entre a observação (maioria) e a intervenção para controlo de episódios clínicos de pielonefrite.

Em crianças assintomáticas, com idade inferior a quatro ou cinco anos, antibióticos profiláticos estão indicados. Se permanecer assintomático e sem infecções, poder-se-á abdicar da CUMS, dado grande parte resolver espontaneamente. Mantém-se a controvérsia em relação a raparigas na puberdade: se CUMS ou correção do refluxo serão necessários nesta idade.

16.5.3 Obstrução

No período pós-operatório precoce, não é incomum – até 7%⁵²- encontrar na ecografia uma ligeira a moderada hidronefrose, que deverá regredir espontaneamente¹⁸.

A obstrução aguda pós-operatória poderá estar relacionada com a técnica cirúrgica, nomeadamente por torção do ureter, coágulos sanguíneos intramurais ou por compressão extrínseca por hematoma submucoso ou edema. Ocorre em 2 a 4% dos casos operados pela técnica de Lich-Gregoir modificada⁵². Uma obstrução significativa e progressiva normalmente torna-se aparente nas primeiras duas semanas após a cirurgia. As crianças apresentam sinais de obstrução aguda, como dor abdominal aguda, náuseas e vômitos. Embora incomum, pode surgir infeção, sendo esta significativa num sistema obstruído.

Em casos severos, pode ser necessária drenagem do sistema urinário Grande parte destes casos resolve sem cirurgia adicional.

16.6 Complicações cirúrgicas tardias

16.6.1 Obstrução

Vários fatores podem estar na base desta complicação tardia, sendo classificados de acordo com a localização da lesão obstrutiva¹⁸:

Suprahiatal – a torção do ureter e isquémia como resultado da manipulação inadequada do ureter são as causas mais comuns.

Hiato – um posicionamento demasiado lateral ou anterior do hiato é a causa mais comum para obstrução do ureter, uma vez que este sofre angulação com o enchimento vesical – fenómeno de reimplantação alta. Assim, estes ureteres drenam melhor quando a bexiga está vazia. Apesar da provável resolução espontânea, por vezes é necessário colocação de stent ou nova cirurgia de reimplantação.

Túnel – o desenvolvimento inadequado do túnel submucoso pode levar a compressão e obstrução do ureter nesse local. A correta criação do túnel é dificultada em casos de anormalidades vesicais como VUP, bexiga neurogénica, parede vesical espessada ou trabeculada. A isquémia do ureter e do túnel submucoso também pode resultar em obstrução, tendo, novamente, resultado de manuseamento cirúrgico incorreto. Como tratamento, faz-se dilatação por balão com colocação de stent. Se as medidas conservadoras não forem eficazes, é necessária cirurgia de reimplantação.

Meato – a ancoragem do ureter à bexiga e a nova localização do hiato são dois aspetos técnicos importantes. O ponto mais vulnerável para obstrução é o vértice da espatulação ureterica. As suturas deverão ser feitas com extremo cuidado para assegurar um meato com calibre adequado; a estenose também pode ser consequente a fenómenos isquémicos. Se o túnel submucoso tiver um comprimento adequado, poderá utilizar-se um endoscópio para aliviar a obstrução.

16.6.2 Refluxo persistente ou recorrente

A falência do mecanismo anti-refluxo em doentes com RVU ligeiro é extremamente rara. A maioria corresponde a graus avançados de refluxo, devido à inadequada relação entre o comprimento e o diâmetro, que, como foi descrito nas técnicas, deverá ser de 5 para 1. Assim, um túnel curto e a presença de um ureter muito largo são importantes fatores favorecedores. Outra causa significativa é o falso diagnóstico, isto é, o não diagnóstico de refluxo secundário, principalmente aquele associado a bexiga neurogénica e VUP. Nestas situações o refluxo deve-se ao fraco armazenamento ou esvaziamento característico da bexiga, sendo fulcral a abordagem e o estudo antes de se avançar para a cirurgia de reimplantação¹⁸.

17. Seguimento a longo prazo

Crianças com RVU, independentemente da idade, devem ser seguidas e monitorizadas: além do seu estado de saúde geral, o estado do refluxo, até que este se resolva ou se torna clinicamente insignificante. O objetivo do seguimento médico é identificar infecções urinárias subclínicas ou sinais precoces de lesão renal (proteinúria). Crianças com mais fatores de risco devem ser observadas mais frequentemente, apesar de não estar estabelecido um plano cronológico concreto.

As linhas de orientação atuais recomendam a avaliação anual da tensão arterial e do crescimento (medição da altura e peso), a realização de análise urinária para pesquisa de bacteriúria ou proteinúria, e se esta for sugestiva de infecção, urocultura com teste de sensibilidade aos antibióticos⁴⁶.

A probabilidade estatística de resolução espontânea deverá servir de guia para o intervalo de seguimento imagiológico do refluxo.

Nas crianças com refluxo graus I e II, e logo com maior taxa de resolução e menor risco de ITU recorrente (particularmente no sexo masculino), o seguimento imagiológico é opcional, principalmente se sob apenas vigilância (sem profilaxia antibiótica). Não existe então uma recomendação, mas pode-se optar pela realização de uma CUMS após um ano de idade – a existência de apenas um exame normal pode ser suficiente para estabelecer a resolução do refluxo⁴⁶. Nos casos de refluxo de alto grau – III, IV e V, recomenda-se ecografia renal a cada 12 meses para monitorizar o desenvolvimento renal e cicatrização do parênquima. A CUMS deve ser feita a cada 12 a 24 meses com intervalos maiores nos casos

em que há menor probabilidade de resolução espontânea, para limitar o número total de exames feitos.

Se ecografia renal anormal, ou suspeita de aumento do risco de cicatriz renal por uma ITU recorrente, elevação da creatinina sérica ou agravamento do refluxo, recomenda-se realização de cintigrafia renal com DMSA⁴⁶.

Se surgir uma ITU sintomática, recomenda-se alteração da terapêutica, de acordo com o cenário clínico do doente: grau de refluxo, grau de cicatrização renal se existir, outras condições associadas e preferências dos pais. Por um lado, se a criança está sob antibioterapia profilática, está indicada a reimplantação uretérica por cirurgia aberta ou injeção endoscópica para resolução do RVU. Por outro, se não está sob tratamento médico, deverá iniciá-lo⁴⁶. Pode ser opção, se ocorrer apenas uma ITU em crianças sob antibioterapia, sem leões renais, alterar o antibiótico antes de se considerar correção⁴⁶.

Nos casos de resolução do refluxo, quer espontânea ou por tratamento cirúrgico, recomenda-se, além da avaliação geral (tensão arterial, altura, peso), análises urinárias para despiste de proteinúria ou ITU, anualmente, incluindo durante a adolescência, se um dos rins apresentar anomalias imagiológicas (cintigrafia ou ecografia renal). Se surgir ITU, reavaliar refluxo ou se outra patologia associada (como disfunção vesical)⁴⁶.

É importante discutir com a família e comunicar ao doente (na idade apropriada) as possíveis implicações e consequências da hipertensão (particularmente na gravidez), da perda de função renal, da recorrência de ITU e salientar o componente hereditário desta patologia.

18. Prognóstico

O prognóstico da maioria dos casos com refluxo vesicoureterico primário é bom. Contudo, varia com a gravidade do refluxo, a sua lateralidade e a extensão de lesão renal. É difícil estabelecer o prognóstico global, pois os casos têm que ser avaliados individualmente.

De um modo geral, o refluxo ligeiro e unilateral, com a grande probabilidade de resolução espontânea^{42,44}, apresenta um risco baixo de consequências renais permanentes que afetem o funcionamento global renal a longo prazo, pois, mesmo que já tenha sofrido algum dano, o rim contralateral compensa e assume a função sempre que o outro não consiga¹⁸. Se o refluxo for severo e bilateral⁴², a probabilidade de se desenvolverem lesões renais extensas é elevada. O rim perde função e pode evoluir para insuficiência renal relevante^{30,31}. De facto, a nefropatia de refluxo é responsável por 3% a 25% dos casos de doença renal terminal em crianças³⁰. Também nestes casos, a probabilidade de desenvolvimento a longo prazo de hipertensão arterial é superior⁵, com os riscos que daí podem advir, principalmente a nível cardiovascular com diminuição da esperança média de vida.

19. Discussão/Conclusão

O refluxo vesico-ureterico primário é uma entidade clínica complexa, nomeadamente no que respeita ao grau e a gravidade da nefropatia, sendo influenciada pelas características individuais de cada criança, como a idade, a raça e o género, que vão definir a história natural da doença. De facto, a resolução espontânea do RVU é frequente em idades precoces, enquanto que os graus IV e V raramente resolvem espontaneamente.

O RVU é por norma silencioso, sendo habitualmente diagnosticado após uma infecção do tracto urinário, no período pós-natal, ou na sequência de um estudo de hidronefrose, detectada no período pré-natal. O exame de eleição para o diagnóstico de RVU é a cistoureterografia miccional seriada, e para avaliação da função renal, a cintigrafia renal com ^{99m}Tc -DMSA.

O refluxo de urina estéril não é considerado suficiente para causar lesão renal, logo é necessária a colonização da urina por bactérias patogénicas para provocar lesões parenquimatosas – pielonefrite/cicatriz – com possíveis complicações a longo prazo, como hipertensão arterial e insuficiência renal. É com base neste princípio que o tratamento expectante até à resolução espontânea, com antibioprofilaxia, actua. A adesão à terapêutica e, portanto, o papel que a família ocupa, tem grande influência no sucesso desta modalidade. Em caso de falência do tratamento médico, e sabendo que o factor mais importante do mecanismo anti-refluxo é a anatomia da junção vesicoureterica, opta-se pelo tratamento cirúrgico, com altas taxas de eficácia e baixa morbidade associada. Há uma grande diversidade de técnicas, pelo que o cirurgião deve optar pela que melhor se adapta ao doente, conforme as suas características anatómicas. Actualmente, a injeção subureterica endoscópica, tem ganho

destaque, uma vez que apresenta taxas de sucesso satisfatórias (principalmente nos graus ligeiro a moderado de refluxo e sem outras anomalias associadas), baixa morbidade, pouca invasibilidade e ausência de internamento.

Apesar disto, a escolha entre o tratamento médico e cirúrgico não é consensual, em virtude da quase ausência de estudos prospectivos controlados e aleatórios que comprovem a superioridade de uma das duas opções.

O seguimento das crianças com RVU é muito importante a longo prazo, quer estejam sob terapêutica médica ou em período pós-operatório. Independentemente, é essencial o acompanhamento anual (no mínimo), em que se avalia o estado de saúde geral, com o controlo da tensão arterial e da curva de crescimento, e se tem particular cuidado na identificação de infeções urinárias subclínicas ou sinais precoces de lesão renal, no sentido da actuação precoce, limitando a extensão da possível lesão.

O prognóstico desta doença é bom, particularmente quando se trata dos graus ligeiro a moderado, sem lesão renal extensa. Nos caso de cicatrizes renais bilaterais e/ou extensas, a função renal estará diminuída, e a criança pode evoluir para doença renal crónica e terminal, com maior morbidade.

Para finalizar, ainda há muita controvérsia na comunidade científica sobre diversos aspetos que o refluxo vesicoureterico primário integra, estando o seu conhecimento em contínua evolução e contestação. Importa assim prosseguir a investigação, básica e clínica, para caracterizar a doença e estabelecer algoritmos de ação baseados na evidência que permitam a melhor abordagem possível a cada criança. É importante estabelecer, em definitivo, o papel das diferentes abordagens profiláticas e terapêuticas.

20. Referências Bibliográficas

¹ Viana R, Batourina E, Huang H, Dressler GR, Koboyashi A, Behringer RR, Shapiro E, Hensle T, Mendelsohn C. The development of the bladder trigone, the center of the anti-reflux mechanism. *Development*. 2007; 134:3763-9

² Radmayr C, Schwenter 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*. 2010; 1(5):243-50

³ Ključevšek D, Ključevšek T, Levart TK, Novljan G, Kenda RB. Catheter-free methods for vesicoureteric detection: our experience and a critical appraisal of existing data. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25:1201-6

⁴ Mathews R, Carpenter M, Chesney R, Hoberman A, Keren R, Matoo T, Moxey-Mims M, Nyberg L, Greenfield S. Controversies in the management of vesicoureteral reflux: The rationale for the RIVUR study. *J Pediatr Urol*. 2009; 5:336-41

⁵ Cooper CS. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat Rev Urol*. 2009; 6:481-9

⁶ McLorie G, Baskin LS, Kim MS, Herrin JT. Vesicoureteral reflux. [documento da internet]. Uptodate 2011 [consulta em 24.04.2011]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>

⁷ Lim R. Vesicoureteral reflux and urinary tract infection: evolving practices and current controversies in pediatric imaging. *AJR*. 2009; 192:1197-208

⁸ Chesney RW, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Nyberg LN, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Matthews R, Matoo TK. Randomized intervention for children with vesicoureteral reflux (RIVUR): Background commentary of RIVUR investigators. *Pediatrics*. 2008; 122:S233

⁹ Chand DH, Rhoades T, Poe SA, Kraus S, Strife CF. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol*. 2003; 170:1548-50

¹⁰ Noe HN, Wyatt RJ, Peeden Jr JN, Rivas ML. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol*. 1992; 148:1869-71.

¹¹ Weng PL, Sanna-Cherchi S, Hensle T, Shapiro E, Werzberger A, Caridi G, Izzi C, Konka A, Reese AC, Cheng R, Werzberger S, Schluskel RN, Burk RD, Lee JH, Ravazzolo R, Scolari F, Ghiggeri GM, Glassberg K, Gharavi AG. A recessive gene for primary vesicoureteral reflux maps to chromosome 12p11-q13. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20:1633-40

¹² Eerde AMV, Meutgeert MH, De Jong TPVM, Giltay JC. Vesico-ureteral reflux in children with prenatally detected hydronephrosis: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29:463-9

¹³ Afshar K. Vesicoureteral reflux and complete ureteral duplication: conservative or surgical management? *J Urol.* 2005; 173:1725.

¹⁴ Kim YS, Do SH, Hong CH, Kim MJ, Choi SK, Han SW. Does every patient with ureteropelvic junction obstruction need voiding cystourethrography? *J Urol.* 2001; 165:2305-7.

¹⁵ Miller D, Rumohr J, Dunn R, Bloom DA, Park JM. What is the fate of the refluxing contralateral kidney in children with multicystic dysplastic kidney? *J Urol.* 2004; 172:1630-4.

¹⁶ Hannula A, Venhola M, Renko M, Pokka T, Huttunen N, Uhari M. Vesicoureteral reflux in children with suspected and proven urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:1463-9

¹⁷ Melhem RE, Harper MD. Ethnic factors in the variability of primary vesico-ureteral reflux with age. *Pediatr Radiol.* 1997; 27:750-1

¹⁸ Khoury AE, Bägli DJ. Vesicoureteral reflux in: Wein AJ, editor. *Campbell-Walsh Urology*, 10th Ed. Philadelphia: Sanders-Elsevier; 2012. P:3250-309

- ¹⁹ Shapiro E. Implicações clínicas da embriologia genitourinária. *Curr Opin in Urol Ed Portuguesa*. 2009; 2(4):371-7
- ²⁰ Kaefer M, Curran M, Treves ST, Bauer S, Hendren WH, Peters GA, Atala A, Diamond D, Retik A. Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics*. 2000; 105:800-4
- ²¹ Ipek IO, Sezer RG, Kinay ES, Bozaykut A. Relationship between procalcitonin levels and presence of vesicoureteral reflux during first febrile urinary tract infection in children. *J Urol*. 2012; 159(4):644-51
- ²² 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; 178:647-51
- ²³ Ransley FG, Risdon RA. Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kid Int*. 1981; 20:733-42
- ²⁴ Khalil BA, Goyal A, Dickson AP. Surgical intervention in children with vesicoureteric reflux: are we intervening too late? *Pediatr Surg Int*. 2010; 26:729-31

- ²⁵ Gordon I, Barkvicz M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteral reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:739-44
- ²⁶ Soyly A, Demir BK, Türkmen M, Bekem Ö, Saygi M, Çakmakçi H, Kavukçu S. Predictors of renal scar in children with urinary tract infection and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23:2227-32
- ²⁷ Choi H, Oh SJ, So Y, Lee DS, Lee A, Kim KM. No further development of renal scarring after antireflux surgery in children with primary vesicoureteral reflux: review of the results of ^{99m}Tc-dimercapto-succinic acid renal scan. *J Urol*. 1999; 162:1189-92
- ²⁸ Storm DW, Patel AS, Koff SA, Justice SS. Nova abordagem das infecções do trato urinário. *Curr Opin Urol Ed Portuguesa*. 2011; 4(4):257-62
- ²⁹ Frendeus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Svanborg C. Interleukin-8 receptor deficiency confers susceptibility to acute pyelonephritis. *J Infect Dis*. 2001; 183:S56-60.
- ³⁰ Chertin B, De Caluwé D, Puri P. Endoscopic treatment of primary grades IV and V vesicoureteral reflux in children with subureteral injection of polytetrafluoroethylene. *J Urol*. 2003; 169:1847-9
- ³¹ Lama G, Salsano ME, Pedulla M, Grassia C, Ruocco G. Angiotensin converting enzyme inhibitors and reflux nephropathy: 2-year follow up. *Pediatr Nephrol*. 1997; 11:714-8

³² Polito C, Marte A, Zamparelli M, Papale MR, Rocco CE, La Manna A. Catch-up growth in children with vesico-ureteric reflux. *Pediatr Nephrol*. 1997; 11:164-8

³³ Schrier RW. "Reflux and obstructive nephropathy" in *Atlas of Diseases of the kidney*, 1stEd. Wiley-Blackwell, 1999

³⁴ Darge K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children II. Comparison with radiological examinations. *Pediatr Radiol*. 2008; 38:54-63

³⁵ Snow BW. Novos métodos não invasivos para diagnosticar o refluxo vesicoureterico. *Curr Opin Urol Ed Portuguesa*. 2011; 4(4):268-71

³⁶ Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, Bouissou F, Fernandez-Lopez A, Smolkin V, Gurgoz MK, Bressan S, Karavanaki K, Tuerlinckx D, Leblond P, Pecile P, Coulais Y, Cubells C, Halevy R, Aygun AD, Dalt L, Stefanidis CJ, Borghet TV, Bigt S, Dubos F, Gervais A, Chalumeau M. Procalcitonin is a predictor for high-grade vesicoureteral reflux in children: meta-analysis of individual patient data. *J Peds*. 2012; 159 (4):644-51

³⁷ Ismaili K, Hall M, Piepsz A, Wissing KM, Collier F, Schulman C, Avni FE. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with history of fetal renal pelvis dilatation: a prospective clinical and imaging study. *J Peds*. 2006; 148:222-7

³⁸ Hansson S, Dhamey M, Sigstrom O, Sixt R, Stokland E, Wennerstrom M, Jodal U. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol.* 2004; 172:1071.

³⁹ Bisset GS, Strife JL. The duplex collecting system in girls with urinary tract infection: prevalence and significance. *AJR.* 1987; 148: 497-500

⁴⁰ Daines SL, Hodgson NB. Management of reflux in total duplication anomalies. *J Urol.* 1971; 105:720-4

⁴¹ Cascio S, Paran S, Puri P. Associated urological anomalies in children with unilateral renal agenesis. *J Urol.* 1999; 162:1081-3

⁴² Knudson MJ, Austin JC, McMillan ZM, Hawtrey CE, Cooper CS. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary reflux. *J Urol.* 2007; 178:1684-8

⁴³ Austin JC, Cooper CS. Vesicoureteral reflux: who benefits from correction. *Urol Clin N Am.* 2010; 37:243-52

⁴⁴ Zerati Filho M, Calado AA, Barroso Jr U, Amaro JL. Spontaneous resolution rates of vesicoureteral reflux in brazilian children: a 30-year experience. *Int Braz J Urol.* 2007; 33:204-15

⁴⁵ Kang KM, Kim BS, Kim T, Chung SK. The value of estimation of distal ureteral dilatation in primary vesicoureteral reflux. *KJU*. 2010; 51:354-7

⁴⁶ Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, Khoury AE, Lorenzo AJ, Pohl HG, Shapiro E, Snodgrass WT, Diaz M. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*. 2010; 184:1134-44

⁴⁷ Matoo TK. Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? *Curr Opin Pediatr*. 2009; 21(2):203-6

⁴⁸ Garin EH, Olavarria F, Nieto VG, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006; 117:626-32

⁴⁹ 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, Guignon 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; 179:674-9

⁵⁰ Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, Cecchin D, Pavanello L, Molinari PP, Maschio F, Zanchetta S, Cassar W, Casadio L, Crivellaro C, Fortunati P,

Corsini A, Calderan A, Comacchio S, Tommasi L, Hewitt IK, Da Dalt L, Zacchello G, Dall'Amico R. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008; 122:1064-71

⁵¹ Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008; 121:e1489-94

⁵² Heidenreich A, Özgür E, Becker T, Haupt G. Surgical management of vesicoureteral reflux in pediatric patients. *World J Urol*. 2004; 22:96-106

⁵³ David S, Kelly C, Poppas D. Nerve sparing extravesical repair of bilateral vesicoureteral reflux: description of technique and evaluation of urinary retention. *J Urol*. 2004; 172:1617-20

⁵⁴ Glenn JF, Anderson EE. Distal tunnel ureteral reimplantation. *J Urol*. 1967; 97:623-6.

⁵⁵ Glenn JF, Anderson EE. Technical considerations in distal tunnel ureteral reimplantation. *J Urol*. 1978; 119:194-8

- ⁵⁶ Lapointe SP, Barrieras D, Leblanc B, Williot P. Modified Lich-Gregoir ureteral reimplantation: experience of a Canadian center. *J Urol*. 1998; 159:1662-4
- ⁵⁷ Mirshemirani A, Tabari AK, Roshanzamir F, Shayeghi S. Gil-Vernet antireflux surgery in children's primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Surg Int*. 2010; 26:981-4
- ⁵⁸ Basiri A, Kashi AH, Simforoosh N, Sharifiaghdas F, Halimi-Asl P, Inanlu SH. Success of trigonoplasty anti-reflux surgery and its predictive factors. *Urol Int*. 2010; 84:84-8
- ⁵⁹ Casale P, Patel RP, Kolon TF. Nerve sparing robotic extravesical ureteral reimplantation. *J Urol*. 2008; 179:1987-90
- ⁶⁰ Valla JS, Steyaert H, Griffin SJ, Lauron J, Fragoso AC, Arnaud P, Léculté R. Transvesicoscopic Cohen ureteric reimplantation for vesicoureteral reflux in children: a single-center 5-year experience. *J Pediatr Urol*. 2009; 5:466-71
- ⁶¹ Altug U, Cakan M, Ylmaz S, Yalçinkaya F. Are the predictive factors for the outcome of endoscopic treatment of grade III-V vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid in children? *Pediatr Surg Int*. 2007; 23:585-9

⁶² Hunziker M, Mohanan N, D'Asta F, Puri. Endoscopic treatment of primary grade V vesicoureteral reflux using hyaluronic acid copolymer (DX/HA). *Pediatr Surg Int.* 2010; 26:911-79

⁶³ Hayn MH, Smaldone MC, Ost MC, Docimo SG. Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux. *Urol Clin N Am.* 2008; 35:477-88

⁶⁴ Kumar R, Puri P. Newly diagnosed contralateral reflux after successful unilateral endoscopic correction: is it due to the pop-off mechanism? *J Urol.* 1997; 158:1213-5

⁶⁵ Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol.* 2004; 171:2413-6

⁶⁶ Pope J, Koch MO. Ureteral replacement with reconfigured colon substitute. *J Urol.* 1996; 155:1693-5.

⁶⁷ Bomalaski MD, Ritchey ML, Bloom DA. What imaging studies are necessary to determine outcome after ureteroneocystostomy? *J Urol.* 1997; 158:1226-8.

⁶⁸ Barrieras D, Lapointe S, Reddy PP, Williot P, McLorie GA, Bägli D, Khoury AE, Merguerian PA. Are postoperative studies justified after extravesical ueteral reimplantation? *J Urol.* 2000; 164:1064-6.