

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Saúde da Criança e do Adolescente

Jovita Lane Soares Santos Zanini

ANÁLISE COMPARATIVA DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS
PRÉ-NATAL E PÓS-NATAL NA MIELOMENINGOCELE:
desfechos urodinâmicos precoces avaliados
por meio do ultrassom dinâmico de rins e vias urinárias.

Belo Horizonte

2025

Jovita Lane Soares Santos Zanini

Jovita Lane Soares Santos Zanini

**ANÁLISE COMPARATIVA DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS
PRÉ-NATAL E PÓS-NATAL NA MIELOMENINGOCELE:
desfechos urodinâmicos precoces avaliados
por meio do ultrassom dinâmico de rins e vias urinárias.**

Tese a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Simões e Silva

Belo Horizonte
2025

Z31a Zanini, Jovita Lane Soares Santos.
Análise Comparativa das intervenções cirúrgicas pré-natal e pós-natal na Mielomeningocele [recurso eletrônico]: desfechos Urodinâmicos Precoces Avaliados por meio do Ultrassom Dinâmico de Rins e Vias Urinárias. / Jovita Lane Soares Santos Zanini. -- Belo Horizonte: 2025.
115f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Ana Cristina Simões e Silva.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Meningomieloceles. 2. Disrafismo Espinal. 3. Bexiga Urinária Neurogênica. 4. Ultrassom. 5. Dissertação Acadêmica. I. Silva, Ana Cristina Simões e. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WE 730

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

ATA DE DEFESA DE TESE

Às nove horas do dia vinte e oito de agosto de dois mil e vinte e cinco, através de transmissão eletrônica de videoconferência, hospedada na Plataforma LifeSize, na página eletrônica: <https://login.lifesizecloud.com/ls/login/>, pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a defesa de tese da aluna **JOVITA LANE SOARES SANTOS ZANINI**, número de registro 2021728018, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente. A Presidência da sessão coube à Prof.^a Ana Cristina Simões e Silva - Orientadora (UFMG). Inicialmente a Presidente após dar conhecimento aos presentes sobre o teor das Normas Regulamentares do trabalho final de Pós-Graduação, fez a apresentação da Comissão Examinadora, assim, constituída pelos Professores Doutores: Ana Cristina Simões e Silva - Orientador (UFMG), Lisa Suzuki (USP), Luciana Costa Silva (Instituto Hermes Pardini), Eleonora Moreira Lima (UFMG) e Eduardo Araújo de Oliveira (UFMG). Em seguida a Presidente autorizou a aluna a iniciar a apresentação de seu trabalho final intitulado **“ANÁLISE COMPARATIVA DAS INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS PRÉ-NATAL E PÓS-NATAL NA MIELOMENINGOCELE: DESFECHOS URODINÂMICOS PRECOSES AVALIADOS POR MEIO DO ULTRASSOM DINÂMICO DE RINS E VIAS URINÁRIAS.”** Seguiu-se à arguição pela comissão Examinadora, com a respectiva defesa da aluna. Logo após a Comissão reuniu-se sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado da avaliação do trabalho final da aluna e considerou a tese **Aprovada**. O resultado final foi comunicado publicamente à aluna pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, após lida, será assinada eletronicamente por todos os membros da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 28 de agosto de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Eduardo Araujo de Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 28/08/2025, às 15:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Cristina Simoes e Silva, Presidente**, em 28/08/2025, às 16:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Eleonora Moreira Lima, Usuário Externo**, em 29/08/2025, às 21:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lisa Suzuki, Usuária Externa**, em 29/09/2025, às 18:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Costa Silva, Usuário Externo**, em 30/09/2025, às 22:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4505641** e o código CRC **787BC2FF**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE –
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Prof.^a Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Prof.^a Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretora: Prof.^a Alamanda Kfoury Pereira

Vice Diretora: Prof.^a Cristina Gonçalves Alvim

Coordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof.^a Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof.^a Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof.^a Mônica Versiani Nunes Pinheiro de Queiroz

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – ÁREA DE
CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Coordenador: Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Subcoordenador: Prof.^a Juliana Gurgel Giannetti

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da
Criança e do Adolescente:

Coordenador: Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Subcoordenador: Prof.^a Juliana Gurgel Giannetti

Prof.^a Ana Cristina Simões e Silva

Prof.^a Débora Marques de Miranda

Prof.^a Claudia Lindgren

Prof.^a Luana Caroline dos Santos

Representante discente: Rafaela Cristina Vieira e Souza

*A todos que de algum modo caminharam ao meu lado e sustentaram esta jornada
com generosidade, força e sentido, meu mais profundo e eterno agradecimento.*

ADRADECIMENTOS

A Deus, por ser presença constante, luz nos caminhos e força nas adversidades. Pela fé que me sustenta e pelo amor que me guia, meu eterno agradecimento.

Ao meu marido Guilherme, meu grande amor, companheiro constante e incentivador incansável. Sua presença deu sentido e força a cada passo desta caminhada.

Aos meus filhos, pela luz que trazem à minha vida. Felipe, com sua sensibilidade, integridade e foco sereno, inspira-me a ser melhor a cada dia. Henrique, com sua alegria e afeto generoso, renova minhas forças com o brilho do sorriso e a doçura dos gestos.

Aos meus pais, Jaime e Mena, presença constante e amorosa em todos os momentos. Obrigada por serem minha base segura, meu alicerce em cada etapa desta jornada que é a vida. Tudo o que construí carrega, de alguma forma, o amor e os valores que recebi de vocês.

Às minhas irmãs, Ana Cristina e Daniela, minha gratidão profunda. A beleza da irmandade que compartilhamos é um laço tecido com amor, cumplicidade e cuidado, um abrigo certo em todas as fases da vida. Estendo esse agradecimento aos meus cunhados, que se tornaram irmãos de afeto, e aos meus queridos sobrinhos, que alegram nossa família e me enchem de orgulho.

Aos meus sogros, Iane e Marcelo, e à toda família Zanini Rocha, minha eterna gratidão por me acolherem como filha. Encontrei em vocês uma família do coração, que me ofereceu um lar repleto de carinho e apoio incondicional.

À Profa. Ana Cristina Simões e Silva, verdadeira referência para mim e exemplo de liderança positiva. Agradeço por sua incansável disponibilidade e pelos ensinamentos preciosos que partilhou.

Aos membros das bancas de Qualificação e de Defesa da Tese de Doutorado, minha sincera gratidão pela generosidade com o tempo, pelo olhar atento e pelas contribuições valiosas, que enriqueceram significativamente este trabalho e ampliaram meu percurso formativo.

Ao primo Pedro de Castro, pelo auxílio estatístico, sempre oferecido com tanta gentileza.

Aos alunos de iniciação científica, que colocaram alma e energia neste projeto, demonstrando enorme dedicação.

Ao Programa de Pós-graduação da UFMG, pelo apoio institucional e pela oportunidade de convivência enriquecedora com os colegas da pós-graduação.

À Dra. Maria Tereza F. F. Filgueiras, mentora generosa e amiga sempre presente. Sua amizade, suas orientações e as portas que sempre manteve abertas foram essenciais em cada etapa.

Às queridas Jesiana Pedrosa e Letícia Cruz, pela parceria sólida e afetuosa ao longo de tantos anos dedicados à ultrassonografia pediátrica. Nossa amizade, construída no propósito comum de valorizar essa área, é uma das grandes alegrias da minha trajetória profissional.

À Diretoria e à Gerência de Ensino e Pesquisa do HC-UFMG, pela infraestrutura disponibilizada e pelo apoio à ciência que viabilizaram este trabalho.

À Profa. Fabiana Maria Kakehasi, por sua liderança inspiradora e por impulsionar meu crescimento profissional.

Ao Prof. Alexandre Giannetti, pelas contribuições na área da neurocirurgia e pela constante disponibilidade ao longo de todo o projeto.

Aos colaboradores da Unidade de Diagnóstico por Imagem do HC-UFMG, pela prontidão em ajudar durante toda a execução deste trabalho.

Aos colegas do Setor de Gestão do Ensino do HC-UFMG, com quem compartilho o cotidiano, minha gratidão pelo apoio generoso e pelo incentivo que tornaram esta jornada mais leve e possível.

Aos pacientes e seus familiares, pela generosidade em compartilhar suas experiências, que tanto contribuíram para o meu aprendizado.

Aos familiares e amigos, pelo carinho, amizade e incentivo constantes que nunca me faltaram.

“I was taught that the way of progress was neither swift nor easy.”

Marie Curie

RESUMO

Introdução e objetivo:

A mielomeningocele (MMC) é a principal causa de bexiga neurogênica (BN) na infância, frequentemente associada à disfunção do trato urinário inferior, infecções urinárias de repetição, refluxo vesicoureteral e risco de deterioração renal precoce. Embora o estudo urodinâmico (EUD) seja amplamente utilizado para avaliação funcional, suas limitações técnicas e características invasivas reduzem sua aplicabilidade em neonatos e lactentes jovens. O ultrassom dinâmico (USD) de rins e vias urinárias surge como uma alternativa promissora, por ser não invasivo e capaz de avaliar simultaneamente aspectos morfológicos e funcionais do trato urinário sob condições fisiológicas. Este estudo teve como objetivos: (1) caracterizar achados urodinâmicos obtidos por meio do USD em neonatos com MMC, em comparação com controles saudáveis; (2) revisar sistematicamente a literatura sobre o uso do USD em BN pediátrica; (3) comparar os desfechos urodinâmicos precoces de neonatos com MMC submetidos à correção cirúrgica pré-natal versus pós-natal.

Métodos:

A tese incluiu dois estudos originais e uma revisão sistemática. Ambos os estudos foram conduzidos em centro quaternário de referência entre 2021 e 2025. O primeiro estudo teve delineamento transversal e comparou recém-nascidos com MMC e controles saudáveis pareados por idade e sexo, que foram avaliados por meio de protocolo padronizado de USD. Uma revisão sistemática também foi realizada no primeiro estudo seguindo as diretrizes PRISMA e Cochrane, com registro na plataforma PROSPERO (CRD42023556854). O segundo estudo foi um coorte prospectivo que comparou os achados do USD entre pacientes submetidos à correção intrauterina da MMC e aqueles operados após o nascimento. Nos dois estudos, o USD foi realizado entre 10 e 90 dias de vida, avaliando a espessura da parede vesical, a capacidade vesical máxima (CVM), o resíduo urinário vesical (RUV), a atividade do detrusor, a

competência esfíncteriana e a pressão intravesical. A análise estatística incluiu testes de comparação entre grupos, análise de poder e avaliação da concordância interobservador por coeficientes Kappa e ICC (Intraclass Correlation Coefficient).

Resultados:

No primeiro estudo, foram incluídos 41 pacientes com MMC e 45 controles. O grupo MMC apresentou CVM significativamente reduzida e RUV aumentado em relação aos controles ($p < 0,001$). Contrações involuntárias do detrusor foram observadas em mais de 75% dos pacientes com MMC. Foi também realizada revisão sistemática que identificou apenas três estudos avaliando o uso do USD em crianças com BN. Ficou clara a escassez de evidências, mas com resultados promissores quanto à acurácia e aplicabilidade clínica do método. O segundo estudo comparou os neonatos com MMC submetidos à cirurgia pré- (n=15) e pós-natal (n=26) entre si e com controles saudáveis (n=52). Os pacientes submetidos à cirurgia pré-natal apresentaram menor CVM ($p = 0,006$), RUV significativamente menor ($p = 0,001$) e menor razão RUV/CVM ($p = 0,003$), sugerindo melhor esvaziamento vesical. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos cirúrgicos quanto à função do detrusor ou do esfíncter.

Conclusões:

Recém-nascidos com MMC apresentaram características vesicais distintas no ultrassom dinâmico em comparação com os controles saudáveis. A correção pré-natal da MMC pode favorecer a eficiência do esvaziamento vesical em neonatos e lactentes. O USD apresentou capacidade de identificar alterações morfológicas e funcionais do trato urinário na abordagem inicial da BN, podendo orientar o manejo individualizado após a cirurgia fetal, com boa concordância com achados tradicionalmente obtidos por EUD. O exame se mostrou seguro, bem tolerado e tecnicamente viável em neonatos e lactentes jovens. Apesar do número reduzido de publicações na literatura, os achados desta tese sugerem que o USD pode ser uma ferramenta útil para triagem, diagnóstico e seguimento de disfunção urinária neurogênica em

pacientes com MMC, além de auxiliar na avaliação do impacto urológico do momento da correção cirúrgica. Estudos futuros com coortes maiores e seguimento prolongado são essenciais para validar nossos achados.

Palavras-chave: mielomeningocele; disrafismo espinhal; bexiga neurogênica; ultrassom dinâmico; disfunção miccional; cirurgia fetal; reparo pré-natal; reparo pós-natal; urologia pediátrica.

ABSTRACT

Introduction and objectives:

Myelomeningocele (MMC) is the leading cause of neurogenic bladder (NB) in childhood and is frequently associated with lower urinary tract dysfunction, recurrent urinary tract infections, vesicoureteral reflux, and a high risk of early renal deterioration. Although urodynamic studies (UDS) are widely used for functional assessment, their technical limitations and invasive nature reduce their applicability in neonates and young infants. Dynamic ultrasound (DUS) of the kidneys and urinary tract has emerged as a promising non-invasive alternative, enabling simultaneous morphological and functional evaluation of the urinary system under physiological conditions. This study aimed to: (1) characterize DUS-based urodynamic findings in neonates with MMC compared to healthy controls; (2) systematically review the literature on DUS in pediatric NB; and (3) compare early urodynamic outcomes between neonates with MMC who underwent prenatal versus postnatal surgical repair.

Methods:

This thesis included two original studies and a systematic review. Both studies were conducted at a quaternary referral center between 2021 and 2025. The first study had a cross-sectional design that compared neonates with MMC and age-matched healthy controls, all assessed with a standardized DUS protocol. A systematic review was also included in the first study and conducted following PRISMA and Cochrane Handbook guidelines, registered in the PROSPERO platform (CRD42023556854). The second study was a prospective cohort comparing DUS findings between patients who underwent prenatal MMC repair and those submitted to postnatal correction. In both studies, DUS was performed between 10 and 90 days of life and assessed bladder wall thickness, maximum bladder capacity (MBC), residual urine volume (RUV), detrusor activity, sphincter competence, and intravesical pressure. Statistical

analyses included group comparisons, post hoc power analysis, and interobserver agreement using Kappa and ICC coefficients.

Results:

In the first study, 41 MMC patients and 45 healthy controls were included. The MMC group showed significantly reduced MBC and increased RUV compared to controls ($p < 0.001$). Involuntary detrusor contractions were present in over 75% of MMC patients. A systematic review was also performed and identified only three studies evaluating DUS in children with neurogenic bladder, highlighting the scarcity of data but showing promising accuracy and clinical applicability. The second study compared neonates with MMC who underwent pre- (n=15) and postnatal (n=26) surgery with each other and with healthy controls (n=52). Among MMC neonates, those undergoing prenatal surgery had significantly lower MBC ($p = 0.006$), lower RUV ($p = 0.001$), and a reduced RUV/MBC ratio ($p = 0.003$), suggesting more effective bladder emptying. No significant differences were observed in detrusor or sphincter function between surgical groups.

Conclusions:

Prenatal MMC repair may enhance bladder emptying efficiency in neonates and infants. DUS presented capacity of detecting morphological and functional abnormalities in the early evaluation of NB, aligning well with UDS findings and supporting individualized management following fetal surgery. The technique was safe, well-tolerated, and technically feasible in the neonatal period. Despite the limited number of publications, the findings of this thesis suggest that DUS may serve as a valuable tool for screening, diagnosis, and follow-up of neurogenic bladder dysfunction in MMC patients, as well as for assessing the urological impact of surgical timing. Further studies with larger cohorts and longer follow-up are essential to validate these findings.

Key words: myelomeningocele; spinal dysraphism; neurogenic bladder; dynamic ultrasonography; voiding dysfunction; fetal surgery; prenatal repair; postnatal repair; pediatric urology.

LISTA DE FIGURAS

Introdução

Figura 1: Correção intrauterina da mielomeningocele por histerotomia.....	29
---	----

Métodos

Figura 1: Contração involuntária do músculo detrusor vesical.....	41
---	----

Resultados e Discussão – Revisão sistemática da literatura

Figura1: Diagrama de fluxo PRISMA demonstrando os resultados da busca na literatura.....	51
--	----

Resultados e Discussão - Artigo

Figura 1 – Medidas ultrassonográficas morfológicas do rim e do ureter.....	78
--	----

Figura 2 – Imagens de ultrassom demonstrando contração do músculo detrusor vesical.....	79
---	----

Figura 3 – Imagens de ultrassom demonstrando enchimento de pseudodivertículos durante a contração do músculo detrusor vesical.....	79
--	----

Figura 4 – Imagens ultrassonográficas transversais da bexiga demonstrando esvaziamento reduzido e aumento do calibre do ureter durante a contração do detrusor.....	80
---	----

Figura 5 – Medidas ultrassonográficas padronizadas da bexiga.....	80
---	----

Figura 6 – Comparações do volume residual de urina e da razão entre o resíduo pós-miccional e a capacidade vesical máxima mensurados por ultrassom dinâmico em pacientes com mielomeningocele.....	81
--	----

Resultados e Discussão - Artigo 2

Figura 1: Comparações da capacidade vesical máxima e do volume residual pós-miccional medidos por ultrassom dinâmico em pacientes com mielomeningocele submetidos à correção pré-natal ou pós-natal e em controles saudáveis.....	104
---	-----

LISTA DE TABELAS E MATERIAL SUPLEMENTAR

Resultados e Discussão - Artigo 1

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos recém-nascidos com mielomeningocele e dos controles saudáveis.....	76
Tabela 2: Medidas da espessura da parede vesical e dos parâmetros urodinâmicos em pacientes com mielomeningocele e controles saudáveis.....	77
Material Suplementar 1: Dicionário de dados do ultrassom - Definições, Métodos de Medição e Valores de Referência.....	82
Material Suplementar 2: Vídeo representativo de ultrassom dinâmico ilustrando a contração do detrusor.....	84
Material suplementar 3: Medidas dos parâmetros morfológicos em pacientes com mielomeningocele.....	85

Resultados e Discussão - Artigo 2

Tabela 1: Características demográficas e clínicas de recém-nascidos com mielomeningocele submetidos à correção pós-natal ou pré-natal e de controles saudáveis.....	101
Tabela 2: Comparação dos parâmetros do trato urinário inferior avaliados por ultrassom dinâmico entre pacientes com mielomeningocele submetidos à correção pós-natal ou pré-natal.....	102
Tabela 3: Comparação dos achados urodinâmicos categóricos entre pacientes com mielomeningocele submetidos à correção cirúrgica pós-natal ou pré-natal.....	103

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA – Análise de Variância

BN – Bexiga Neurogênica

BWT – Bladder Wall Thickness

CEP - Conselho de Ensino e Pesquisa

CIL – Cateterismo Urinário Intermitente Limpo

CVE – Capacidade Vesical Esperada

CVM – Capacidade Vesical Máxima

DICOM – Digital Imaging and Communications in Medicine

DUS – Dynamic Ultrasound

EBC – Expected Bladder Capacity

EMBASE – Excerpta Medica Database

EUD – Estudo Urodinâmico

ICC – Intraclass Correlation Coefficient; Coeficiente de Correlação Intraclass

ICCS – International Children's Continence Society

IQR – Interquartile Range

ITU – Infecção do Trato Urinário

MBC – Maximum Bladder Capacity

MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MMC – Mielomeningocele ou Myelomeningocele

MOMS - Management of Myelomeningocele Study

NB – Neurogenic Bladder

NOS – Newcastle-Ottawa Scale

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO – International Prospective Register of Systematic Reviews

QUADAS – Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies

RUV – Resíduo Urinário Vesical ou Residual Urine Volume

RVU – Refluxo Vesicoureteral

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

STROBE – Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UCM – Uretrocistografia Miccional

UDS – Urodynamic Studies

USD – Ultrassom Dinâmico de Rins e Vias Urinárias

UTD – Urinary Tract Dilation

UTI - Urinary Tract Infection

VUR – Vesicoureteral Reflux

SUMÁRIO

I INTRODUÇÃO.....	21
I.I Mielomeningocele: Relevância Clínica e Complicações.....	21
I.II Bexiga Neurogênica na MMC: Fisiopatologia e Consequências.....	21
I.III Avaliação Diagnóstica da Disfunção Urinária Neurogênica.....	23
I.IV Ultrassom Dinâmico no Recém-Nascido e Lactente com Bexiga Neurogênica.....	25
I.V Tratamento Cirúrgico da Mielomeningocele.....	27
I.VI Referências Bibliográficas.....	30
II JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	33
II.I Referências Bibliográficas.....	35
III MÉTODO.....	36
III.I Delineamento do Estudo.....	36
III.II População e Critérios de Inclusão.....	37
III.III Técnica de Ultrassonografia Dinâmica.....	38
III.IV Revisão Sistemática da Literatura.....	44
III.V Análise Estatística.....	46
III.VI Referências Bibliográficas.....	47
IV RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	50
IV.I Revisão Sistemática da Literatura.....	50
IV.II Referências Bibliográficas.....	53
IV.III Artigo 1.....	55
MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF NEWBORNS WITH MYELOMENINGOCELE UNDERGOING DYNAMIC ULTRASOUND	
IV.IV Artigo 2.....	86
PRENATAL VERSUS POSTNATAL REPAIR OF MYELOMENINGOCELE: SHORT-TERM URODYNAMIC OUTCOMES ASSESSED USING DYNAMIC ULTRASOUND	
V PROPOSTAS DE INVESTIGAÇÃO FUTURA.....	105
VI CONCLUSÃO.....	106

VII ANEXOS.....	107
VI.I Parecer Consubstanciado do CEP.....	107
VI.II Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.....	111
VI.III Comprovante de aceite para publicação do Artigo 1	113
VI.IV Comprovante de Submissão do Artigo 2.....	114

I INTRODUÇÃO

I.I Mielomeningocele: relevância clínica e complicações

A mielomeningocele (MMC) é uma malformação congênita grave resultante da falha no fechamento do tubo neural durante o desenvolvimento embrionário [1-3]. Trata-se da forma mais comum e clinicamente mais grave de disrafismo espinhal, com prevalência estimada de aproximadamente 1 a cada 3.000 nascidos vivos [4]. Devido ao defeito no tubo neural, há extrusão das meninges e da medula espinhal, ocasionando déficits neurológicos importantes. Do ponto de vista urológico, a MMC está associada a disfunção neurogênica do trato urinário inferior (bexiga neurogênica), sendo a principal causa de bexiga neurogênica (BN) em pacientes pediátricos [1, 5]. Estima-se que até 98% das crianças com MMC desenvolvem algum grau de disfunção neurogênica vesical [6]. Essa disfunção miccional crônica, cursa frequentemente com aumento patológico da pressão intravesical e dissinergia vesicoesfincteriana, predispondo os pacientes a infecções urinárias recorrentes, refluxo vesicoureteral (RVU), deterioração progressiva da função renal e, consequentemente, doença renal crônica [2, 3]. As alterações urinárias de longo prazo afetam significativamente a qualidade de vida dos indivíduos com MMC, sobretudo pela incontinência urinária e fecal e pelas repetidas intervenções médicas necessárias [7, 8]. Tais complicações ressaltam a relevância clínica da MMC e justificam a necessidade de um manejo adequado e monitoramento rigoroso da função dos rins e do trato urinário nesses pacientes.

I.II Bexiga neurogênica na MMC: fisiopatologia e consequências

A função normal da bexiga urinária depende de circuitos neurais altamente complexos, que permitem o enchimento vesical sob baixa pressão e o esvaziamento voluntário periódico [9]. Na MMC, a malformação da medula espinhal (geralmente em nível suprossacral) interrompe essas vias nervosas, comprometendo o controle voluntário da micção. Inicialmente,

muitos recém-nascidos com lesão medular suprossacral apresentam uma bexiga arreflexa, com retenção urinária e esvaziamento incompleto devido à ausência de contrações efetivas do detrusor. Entretanto, em longo prazo, desenvolve-se um reflexo espinhal automático para a micção, acompanhado por intensa remodelação neuronal nas vias aferentes vesicais. Como resultado dessas adaptações neuroplásticas, tanto o músculo detrusor vesical quanto o esfíncter uretral podem passar a apresentar comportamento hiperativo (hiperreflexia) ou hipoativo (hiporreflexia), variando conforme o nível e a extensão da lesão neurológica [9-11]. Em muitos casos, observa-se contração simultânea e descoordenada do detrusor e do esfíncter durante a fase de esvaziamento (a chamada dissinergia vesicoesfíncteriana), o que impede o fluxo urinário adequado. Essa dissinergia leva à elevação patológica da pressão intravesical no momento em que deveria ocorrer a micção, fenômeno diretamente implicado na lesão do trato urinário [9].

As consequências clínicas da BN decorrente da MMC podem ser graves. A combinação de alta pressão intravesical e esvaziamento vesical incompleto predispõe a uma série de complicações nefrológicas e urológicas. Frequentemente, essas crianças evoluem com infecções urinárias de repetição e RVU devido ao esvaziamento inadequado e à pressão elevada na bexiga. A perda da coordenação neurológica também resulta em incontinência urinária e fecal, afetando a higiene e a qualidade de vida. Em longo prazo, a agressão crônica ao trato urinário pode levar à formação de cicatrizes renais e à deterioração progressiva da função renal, culminando em doença renal crônica em parte desses pacientes [10]. De fato, estima-se que 30 a 40% das crianças portadoras de MMC evoluem com algum grau de doença renal crônica, percentual que pode chegar a 100% nos pacientes que apresentam dissinergia vesicoesfíncteriana descompensada [1, 12, 13].

Diante desse cenário, o manejo precoce da BN é fundamental. O objetivo inicial é manter o enchimento vesical em baixa pressão e assegurar o esvaziamento adequado,

prevenindo lesões irreversíveis aos trato urinários superior e inferior. Nas crianças em idade mais avançada, adiciona-se a meta de alcançar continência urinária e autonomia no controle miccional, visando melhorar a qualidade de vida e integração social do paciente [7, 10]. As diretrizes de seguimento em espinha bífida recomendam, inclusive, uma abordagem proativa desde o período neonatal, com a participação de equipe multidisciplinar incluindo urologistas, nefrologistas, neurologistas e especialistas em reabilitação da bexiga, para minimizar o impacto da disfunção neurogênica e proteger precocemente a função renal [14].

I.III Avaliação diagnóstica da disfunção urinária neurogênica

A avaliação minuciosa da função do trato urinário inferior na criança com BN é fundamental para orientar o tratamento e prevenir complicações. Além da avaliação clínica multidisciplinar e de exames laboratoriais de rotina, diversos métodos complementares podem ser empregados no diagnóstico e acompanhamento da disfunção vesical neurogênica [1, 15]. A ultrassonografia de rins e vias urinárias convencional é um exame não invasivo amplamente utilizado para avaliar a morfologia dos rins, o volume e a espessura da parede da bexiga, além de permitir a detecção de dilatação do sistema pielocalicinal e do ureter [14]. Por outro lado, o estudo urodinâmico (EUD) é considerado o padrão-ouro para a análise funcional do trato urinário inferior, permitindo medir as pressões intravesicais durante as fases de enchimento e esvaziamento, avaliar a complacência vesical, a atividade do músculo detrusor e a coordenação entre o detrusor e o esfíncter uretral [10].

Recentemente, o ultrassom dinâmico de rins e vias urinárias (USD) tem-se destacado como uma ferramenta funcional e não invasiva, que permite a avaliação simultânea da bexiga e dos trato urinários superior e inferior durante o enchimento vesical e a micção [16]. Esse método será abordado em maior detalhe nos próximos tópicos.

Outros exames de imagem também são utilizados de forma complementar. A uretrocistografia miccional (UCM) é um exame contrastado invasivo que fornece informações

anatômicas detalhadas da bexiga e da uretra durante a micção, sendo especialmente útil para identificar RVU [14]. Contudo, o exame necessita de exposição à radiação ionizante e apresenta riscos associados à sondagem uretral, como infecção urinária. A cintilografia renal, por sua vez, permite avaliar a função renal diferencial e identificar cicatrizes ou perda de parênquima, como ocorre nos casos de lesão renal crônica [10].

Há um debate atual sobre o papel e o momento ótimo de realização de cada um desses exames no seguimento de crianças com BN, motivado pelo desejo de minimizar procedimentos invasivos excessivos e evitar exposição desnecessária à radiação ionizante em pacientes pediátricos. A UCM e o EUD são tradicionalmente indicados nas primeiras avaliações, mas ambos trazem desconfortos e potenciais riscos. Nesse contexto, as equipes buscam equilibrar a necessidade de informação diagnóstica com a segurança e o conforto do paciente. [1, 15].

O EUD, em particular, é considerado uma das ferramentas diagnósticas mais importantes em pacientes com BN [15, 17]. Por meio da cateterização vesical e retal, o EUD permite detectar diretamente alterações como hiperatividade detrusora (contrações involuntárias durante o enchimento), avaliar a complacência vesical, identificar a presença de dissinergia vesicoesfincteriana e quantificar pressões de perda urinária, entre outros parâmetros relevantes [17]. As informações fornecidas pelo EUD são valiosas para estratificar o risco de deterioração da função renal e orientar intervenções (como início de cateterismo intermitente limpo e uso de medicamentos anticolinérgicos). Por esse motivo, protocolos atuais sugerem a realização de um EUD nos primeiros meses de vida em bebês com disrafismo espinhal aberto, a fim de identificar pressões vesicais aumentadas e guiar o manejo terapêutico desde o início [14]. No recém-nascido com MMC que não consegue esvaziar espontaneamente a bexiga, recomenda-se inclusive iniciar o cateterismo vesical intermitente ainda nos primeiros dias de vida, até que a avaliação urodinâmica possa ser feita com segurança, antes mesmo da alta hospitalar [10, 14].

Apesar de sua importância, o EUD é um exame invasivo, que pode causar desconforto, risco de infecção urinária ou trauma uretral, e apresenta desafios específicos na faixa etária neonatal. Em recém-nascidos e lactentes jovens, a interpretação dos achados urodinâmicos nem sempre é simples, pois ainda não existem parâmetros de normalidade bem estabelecidos para essa faixa etária. Além disso, manter sondas uretral e retal posicionadas em um bebê agitado pode ser tecnicamente difícil, e a própria manipulação invasiva pode desencadear alterações reflexas na pressão vesical, interferindo nos resultados. Diante dessas limitações, buscam-se alternativas menos invasivas para avaliação funcional do trato urinário inferior, especialmente em neonatos e lactentes [15-17].

I.IV Ultrassom dinâmico no recém-nascido e lactente com bexiga neurogênica

O USD consiste em um método de imagem não invasivo, seguro e bem tolerado por recém-nascidos e crianças para avaliação simultânea da morfologia e da função do trato urinário. Trata-se de uma ultrassonografia seriada que acompanha o hábito urinário da criança, permitindo a monitoração contínua, em tempo real, da bexiga durante as fases de enchimento e esvaziamento, juntamente com a avaliação dos rins e ureteres em diferentes momentos do enchimento vesical [16, 18].

Por meio de uma técnica padronizada, que inclui a adequação do estado de hidratação da criança e avaliações seriadas da bexiga, antes, durante e após a micção, o USD permite obter parâmetros funcionais comparáveis aos da urodinâmica convencional, sem a necessidade de cateterização. Entre as variáveis avaliadas pelo método, destacam-se: capacidade vesical máxima (CVM), espessura da parede vesical, presença de contrações involuntárias do detrusor durante o enchimento (sugerindo hiperatividade do músculo detrusor), RUV após a micção e sinais indiretos de aumento de pressão intravesical [16, 18]. Adicionalmente, por meio da variação do calibre dos ureteres e do sistema pielocalicial renal ao longo do exame, é possível sugerir a ocorrência de RVU [19]. Nesse sentido, o USD oferece uma avaliação abrangente do

trato urinário inferior e superior sob condições fisiológicas (enchimento e micção espontâneos), algo que os métodos invasivos muitas vezes não conseguem reproduzir.

Estudos comparativos têm demonstrado uma boa concordância entre USD e EUD na detecção de achados urológicos clinicamente relevantes. Em particular, o USD tem mostrado elevada sensibilidade e especificidade para identificar contrações involuntárias do detrusor, reconhecer pressões elevadas associadas à perda urinária e estimar com acurácia tanto a capacidade vesical quanto o resíduo pós-miccional [15, 16]. Além disso, o USD permite avaliar múltiplos ciclos miccionais durante um único exame, diferentemente do EUD que geralmente se limita a um único ciclo de enchimento/esvaziamento. A avaliação pode ser repetida quantas vezes forem necessárias para o acompanhamento evolutivo do paciente. Essa capacidade de observação prolongada e seriada auxilia na identificação precoce de padrões de disfunção do detrusor e alterações progressivas do trato urinário, como surgimento de dilatação pielocalicinal ou aumento da espessura da parede vesical ao longo do tempo [16, 18]. Importante ressaltar que toda a avaliação é realizada sem expor a criança à radiação e sem necessidade de sedação ou manipulação dolorosa, fatores que tornam o USD uma modalidade particularmente atraente no período neonatal.

Apesar de suas vantagens claras, a incorporação rotineira do USD no manejo da BN pediátrica ainda não se tornou prática padronizada, em parte pela relativa escassez de estudos publicados sobre o tema. Até o presente, a literatura apresenta poucos trabalhos avaliando o uso do USD em crianças com disfunção neurogênica vesical [15, 16, 19]. Em síntese, embora os dados existentes sejam limitados, há uma tendência emergente de utilização do USD como ferramenta diagnóstica e de monitoração da BN em pediatria. No entanto, são necessários estudos adicionais para padronizar a técnica, validar parâmetros ultrassonográficos específicos e confirmar o impacto do USD na prevenção de complicações e na melhoria dos desfechos renais em longo prazo.

I.V Tratamento cirúrgico da mielomeningocele

Frente à alta prevalência de disfunção urinária nos pacientes com MMC e ao risco significativo de deterioração renal precoce, torna-se indispensável não apenas o diagnóstico precoce, mas também o estabelecimento de estratégias terapêuticas que possam modificar o curso clínico da doença. Nesse contexto, o tratamento cirúrgico da MMC, seja realizado após o nascimento ou ainda no período intrauterino, representa um marco na tentativa de reduzir as lesões neurológicas e suas consequências urológicas [20-22]. Tradicionalmente, o tratamento da MMC é realizado por meio do fechamento cirúrgico da lesão após o nascimento, preferencialmente nas primeiras 48 horas de vida, visando prevenir infecções e preservar o tecido neural exposto [21]. No entanto, essa abordagem não impede os efeitos deletérios da exposição intrauterina do tecido neural ao líquido amniótico, traumas mecânicos e pressão hidrodinâmica [20]. Nesse contexto, surgiu a técnica de correção intrauterina da MMC, cuja premissa básica considera que a proteção precoce do tecido neural ainda durante a gestação poderia prevenir ou atenuar a lesão neurológica progressiva causada pela exposição prolongada de medula espinhal às condições intrauterinas adversas [20-22]. O estudo multicêntrico randomizado conhecido como *Management of Myelomeningocele Study* (MOMS) é considerado um marco importante na avaliação científica dessa técnica [22]. Os dados do MOMS mostraram que a correção intrauterina da MMC resultou em menor necessidade de derivação ventrículo-peritoneal, maior chance de deambulação independente e reversão da herniação de Arnold-Chiari II quando comparada à correção pós-natal [22]. Além disso, observou-se menor ocorrência de trabeculação da bexiga e de colo vesical aberto aos 12 e 30 meses de idade nas crianças submetidas à cirurgia fetal, ainda que a redução na necessidade de cateterismo intermitente limpo (CIL) não tenha alcançado significância estatística [23].

Apesar das vantagens neurológicas documentadas, os benefícios urológicos da cirurgia fetal ainda são objeto de discussão e requerem seguimento prolongado. Estudos indicam que,

mesmo após a correção intrauterina, um número expressivo de pacientes apresenta disfunção miccional significativa. Em uma coorte brasileira prospectiva, 89,5% dos neonatos submetidos à correção fetal apresentaram bexiga hiperativa, 57,9% necessitaram de CIL e 26,3% apresentaram RVU em seguimento médio de 5,4 meses [24]. Essas observações sugerem que, do ponto de vista urológico, os pacientes devem ser tratados com a mesma vigilância que aqueles operados após o nascimento. Outros estudos observacionais reforçam esses achados, indicando que a função vesical frequentemente permanece alterada mesmo após a cirurgia intrauterina, com achados de bexiga com baixa complacência, esvaziamento incompleto, dissinergia vesicoesfincteriana e alterações estruturais detectadas em exames de imagem e urodinâmica [23, 24, 25].

Do ponto de vista técnico, a cirurgia fetal aberta para correção da MMC (Figura 1) consiste em histerotomia com exposição do útero, identificação e liberação da mielomeningocele, seguida de fechamento em camadas anatômicas da medula, dura-máter e pele fetal. Este procedimento, embora promissor, está associado a riscos obstétricos consideráveis, como ruptura uterina, trabalho de parto prematuro e complicações hemorrágicas, sendo reservado para centros especializados e pacientes criteriosamente selecionados [20, 21]. A correção pós-natal, por sua vez, continua sendo a principal abordagem terapêutica globalmente, especialmente em contextos de recursos limitados. Essa técnica ainda representa um pilar essencial no manejo inicial da MMC, especialmente quando realizada precocemente, dentro das primeiras 24 horas, o que tem sido associado a melhores parâmetros vesicais em termos de capacidade e pressão [23]. Portanto, embora a cirurgia fetal represente um avanço significativo no tratamento da MMC, seus benefícios urológicos ainda não são plenamente comprovados e demandam avaliações longitudinais adicionais. A padronização de protocolos diagnósticos e de seguimento urológico, com inclusão de métodos não invasivos como o USD,

poderá contribuir para uma melhor compreensão do impacto funcional dessas intervenções cirúrgicas nas fases iniciais da vida.

Figura 1: Correção intrauterina da mielomeningocele por histerotomia [21]

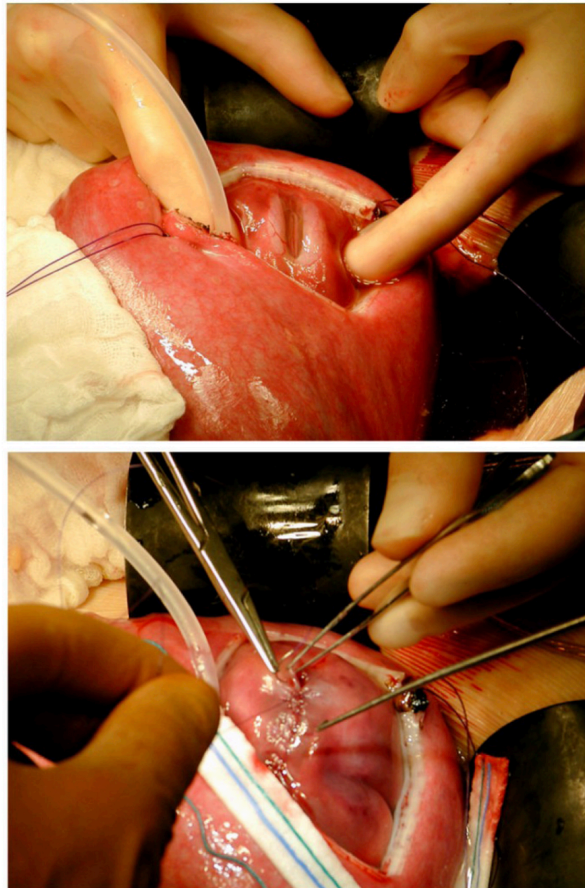


Imagem superior: Exposição de feto com 22 semanas de gestação por meio de histerotomia, evidenciando a MMC.

Imagem inferior: Após a correção da MMC com fechamento dural e fechamento com retalho miofascial, a pele é suturada.

I.VI Referências bibliográficas

1. Snow-Lisy DC, Yerkes EB, Cheng EY. Update on Urological Management of Spina Bifida from Prenatal Diagnosis to Adulthood. *J Urol*. 2015;194(2):288-96.
2. Sturm RM, Cheng EY. The Management of the Pediatric Neurogenic Bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2016;11:225-33.
3. Sager C, Barroso U, Bastos JM, Retamal G, Ormaechea E. Management of neurogenic bladder dysfunction in children update and recommendations on medical treatment. *Int Braz J Urol*. 2022;48(1):31-51.
4. Williams J, Mai CT, Mulinare J, Isenburg J, Flood TJ, Ethen M, et al. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification - United States, 1995-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(1):1-5.
5. Lloyd JC, Wiener JS, Gargollo PC, Inman BA, Ross SS, Routh JC. Contemporary epidemiological trends in complex congenital genitourinary anomalies. *J Urol*. 2013;190(4 Suppl):1590-5.
6. Torre M, Buffa P, Jasonni V, Cama A. Long-term urologic outcome in patients with caudal regression syndrome, compared with meningomyelocele and spinal cord lipoma. *J Pediatr Surg*. 2008;43(3):530-3.
7. Szymanski KM, Cain MP, Whittam B, Kaefer M, Rink RC, Misseri R. All Incontinence is Not Created Equal: Impact of Urinary and Fecal Incontinence on Quality of Life in Adults with Spina Bifida. *J Urol*. 2017;197(3 Pt 2):885-91.
8. Clayton DB, Brock JW. The urologist's role in the management of spina bifida: a continuum of care. *Urology*. 2010;76(1):32-8.
9. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(6):453-66.

10. Stein R, Bogaert G, Dogan HS, Hoen L, Kocvara R, Nijman RJM, et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. *Neurourol Urodyn*. 2020;39(1):45-57.
11. Drzewiecki BA, Bauer SB. Urodynamic testing in children: indications, technique, interpretation and significance. *J Urol*. 2011;186(4):1190-7.
12. Müller T, Arbeiter K, Aufricht C. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. *Curr Opin Urol*. 2002;12(6):479-84.
13. Tarcan T, Sekerci CA, Akbal C, Tinay I, Tanidir Y, Sahan A, et al. Is 40 cm H. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(3):759-63.
14. Bauer SB, Austin PF, Rawashdeh YF, de Jong TP, Franco I, Siggard C, et al. International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn*. 2012;31(5):610-4.
15. Bortolini T, Lucena IRS, da Silva Batezini NS, Rosito TE, Araújo T, Carneiro BB, et al. Can dynamic ultrasonography replace urodynamics in the follow-up of patients with myelomeningocele? A prospective concurrent study. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(1):278-84.
16. Filgueiras MF, Lima EM, Sanchez TM, Goulart EM, Menezes AC, Pires CR. Bladder dysfunction: diagnosis with dynamic US. *Radiology*. 2003;227(2):340-4.
17. Bauer SB, Nijman RJ, Drzewiecki BA, Sillen U, Hoebeke P, Subcommittee ICsCSS. International Children's Continence Society standardization report on urodynamic studies of the lower urinary tract in children. *Neurourol Urodyn*. 2015;34(7):640-7.
18. Filgueiras MFTF. Ultrassonografia Dinâmica do Trato Urinário. In: Carnevale J, editor. *Tratado de Urologia*. 1. 2 ed. São Paulo/SP Brasil: Editora Sparta; 2022. p. 227-39.

19. da Silva CMP, Vasconcelos MMA, Lima EM, de Bessa J, Reis OAF, Filgueiras MFTF, et al. Dynamic and static ultrasound features predictive of vesicoureteral reflux and renal damage in children and adolescents with neurogenic bladder. *Int Braz J Urol.* 2023;49(6):700-15.
20. Adzick NS. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(1):9-14.
21. Adzick NS. Fetal surgery for myelomeningocele: trials and tribulations. Isabella Forshall Lecture. *J Pediatr Surg.* 2012;47(2):273-81.
22. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364(11):993-1004.
23. Brock JW, Carr MC, Adzick NS, Burrows PK, Thomas JC, Thom EA, et al. Bladder Function After Fetal Surgery for Myelomeningocele. *Pediatrics.* 2015;136(4):e906-13.
24. Macedo A, Leal M, Rondon A, Ortiz V, Moron AF, Cavaleiro S. Urological evaluation of patients that had undergone in utero myelomeningocele closure: A prospective assessment at first presentation and early follow-up. Do their bladder benefit from it? *Neurourol Urodyn.* 2015;34(5):461-4.
25. Brock JW, Thomas JC, Baskin LS, Zderic SA, Thom EA, Burrows PK, et al. Effect of Prenatal Repair of Myelomeningocele on Urological Outcomes at School Age. *J Urol.* 2019;202(4):812-8.

II JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Diante da alta prevalência de disfunção urinária na MMC e dos desafios diagnósticos e terapêuticos relacionados ao seu manejo, tornou-se evidente a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre métodos de avaliação menos invasivos e mais precoces nessa população. Em particular, a aplicação do USD em recém-nascidos e lactentes com MMC surge como uma estratégia potencialmente útil para identificar alterações urodinâmicas precoces e orientar intervenções antes do estabelecimento de lesões irreversíveis. No entanto, as evidências disponíveis sobre essa técnica ainda são escassas. Além disso, outro aspecto de grande relevância clínica que permanece pouco esclarecido é o impacto urológico da correção cirúrgica pré-natal da MMC em comparação à correção pós-natal. Estudos como o MOMS [1] mostraram benefícios neurológicos da cirurgia fetal (melhoria dos resultados motores e redução da necessidade de derivação ventriculoperitoneal), mas os desfechos urológicos não foram reportados na publicação original do estudo. Evidências subsequentes sugeriram algumas vantagens urológicas da correção intrauterina, por exemplo, menor incidência de trabeculação vesical e maior chance de micção espontânea em crianças que foram operadas antes do nascimento [2, 3]. Contudo, dados objetivos de acompanhamento em curto prazo, ainda na fase neonatal ou lactente jovem, ainda não estão disponíveis. Dessa forma, justifica-se investigar se a intervenção precoce (cirurgia fetal) melhora a função vesical nos primeiros meses de vida, em relação ao reparo pós-natal convencional.

Neste contexto, a presente tese de doutorado foi delineada no formato de dois estudos científicos complementares, com o objetivo comum de demonstrar a utilidade do USD na avaliação funcional do trato urinário de neonatos e lactentes com MMC, além de fornecer parâmetros objetivos para sua aplicação na caracterização urodinâmica desses pacientes e na análise do impacto da correção cirúrgica pré-natal sobre os desfechos urológicos. No primeiro estudo, foi realizado um estudo transversal para caracterizar as alterações morfológicas e

funcionais da via urinária em recém-nascidos e lactentes com MMC submetidos ao USD, comparando-se os parâmetros urodinâmicos ultrassonográficos obtidos com os de um grupo controle de neonatos e lactentes saudáveis, pareados por idade e sexo. Adicionalmente, este primeiro trabalho incluiu uma revisão sistemática da literatura para compilar as evidências existentes sobre a aplicabilidade do USD em pacientes pediátricos com BN, dada a escassez de estudos sobre o tema. Esse estudo visou fornecer uma base de conhecimento inicial sobre as diferenças urodinâmicas precoces na MMC e destacar a relevância do USD como uma ferramenta diagnóstica não invasiva nessa população. Em sequência, o segundo estudo consistiu em uma análise prospectiva comparativa, focada em avaliar os desfechos urodinâmicos de curto prazo em neonatos com MMC submetidos à correção cirúrgica pré-natal versus pós-natal, empregando igualmente o USD durante os primeiros meses de vida. Este estudo buscou identificar potenciais melhorias na função vesical atribuíveis ao momento da intervenção cirúrgica, fornecendo informações objetivas para orientar a tomada de decisão clínica após o tratamento fetal da MMC em relação aos desfechos urológicos.

Os resultados e dados obtidos a partir desses dois estudos fornecerão uma compreensão mais abrangente das características urodinâmicas iniciais dos recém-nascidos e lactentes com mielomeningocele, ao mesmo tempo em que permitirão avaliar, de forma inédita, o impacto do momento da correção do defeito (intraútero versus pós-natal) sobre a função vesical desses pacientes, utilizando o USD. Em conjunto, os achados apresentados ao longo da tese buscaram investigar o potencial do USD como ferramenta tanto para a avaliação diagnóstica quanto para o seguimento clínico de crianças com disfunção neurogênica do trato urinário inferior, contribuindo para um manejo mais seguro e eficaz da MMC na prática pediátrica.

II. I Referências bibliográficas

1. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2011;364(11):993-1004.
2. Brock JW, Carr MC, Adzick NS, Burrows PK, Thomas JC, Thom EA, et al. Bladder Function After Fetal Surgery for Myelomeningocele. *Pediatrics*. 2015;136(4):e906-13.
3. Brock JW, Thomas JC, Baskin LS, Zderic SA, Thom EA, Burrows PK, et al. Effect of Prenatal Repair of Myelomeningocele on Urological Outcomes at School Age. *J Urol*. 2019;202(4):812-8.

III MÉTODO

III.I Delineamento do estudo

Esta tese incluiu dois delineamentos principais de estudo, conduzidos concomitantemente em um centro quaternário de referência. O primeiro consistiu em um estudo observacional transversal, no qual neonatos e lactentes portadores de MMC foram avaliados por USD em seus primeiros meses de vida, comparando-se as características funcionais urinárias desses pacientes com as de neonatos e lactentes saudáveis (grupo controle), pareados por idade e sexo, que foram avaliados no mesmo período. Paralelamente, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura, visando sintetizar as evidências sobre a utilidade diagnóstica do USD em crianças com disfunção neurogênica do trato urinário inferior. O segundo delineamento constituiu um estudo de coorte prospectivo, no qual foram comparados, de forma longitudinal, os desfechos urodinâmicos de curto prazo entre dois grupos de neonatos com MMC submetidos à correção cirúrgica intraútero (pré-natal) versus pós-natal, utilizando-se o USD como método de avaliação funcional. Adicionalmente, um grupo de recém-nascidos saudáveis submetidos à USD foi incluído como controle externo para referência dos parâmetros obtidos.

Todos os protocolos foram conduzidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em Belo Horizonte, Brasil, no período de fevereiro de 2021 a fevereiro de 2025. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Institucional (CEP), sob o parecer nº 3.720.302, em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinki. Todos os pais/responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes da participação dos recém-nascidos. O relato dos estudos observacionais seguiu as recomendações STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para assegurar transparência e completude na descrição metodológica.

III.II População e critérios de inclusão

Grupo MMC: Foram incluídos no estudo todos os recém-nascidos de ambos os sexos diagnosticados com MMC e admitidos na Unidade Neonatal da instituição durante o período do estudo (2021–2025). Esses pacientes foram programados para realização de USD precoce como parte do seguimento pós-natal. Como critérios de exclusão, não foram elegíveis neonatos com malformações congênitas associadas envolvendo o trato urinário inferior (p.ex. válvula de uretra posterior) ou outras anomalias complexas que pudessem confundir a avaliação urológica, bem como aqueles cujos responsáveis legais não consentiram com a participação na pesquisa. Os neonatos com MMC incluíram tanto pacientes submetidos à correção cirúrgica pós-natal (fechamento do defeito ao nascimento) quanto pacientes submetidos à correção intra utero (cirurgia fetal). A cirurgia pré-natal de correção da MMC foi realizada em centro especializado através da técnica de cirurgia fetal aberta (histerotomia), seguindo os critérios de seleção e exclusão estabelecidos pelo estudo MOMS [1]. Em resumo, as cirurgias fetais foram realizadas em gestantes cujos fetos apresentavam MMC, no período entre 19 e 26 semanas de gestação, e na ausência de contraindicações maternas e fetais. Como critério adicional adotado no presente estudo, fetos com hidrocefalia significativa evidenciada pela ressonância fetal foram excluídos da cirurgia fetal. Os pacientes com MMC foram caracterizados clinicamente quanto à idade gestacional no nascimento, idade cronológica e peso no momento do exame ultrassonográfico, sexo, nível neurológico da lesão espinhal, uso de medicamentos, necessidade de CIL e histórico de infecção do trato urinário (ITU). Informações sobre a presença de RVU foram obtidas a partir do exame de UCM realizado conforme o protocolo institucional de manejo urológico em MMC.

Grupo controle: Foi estabelecido um grupo controle composto por exames de USD de recém-nascidos e lactentes jovens (10 a 90 dias de vida) sem MMC, sem disfunção neurogênica, sem malformações do trato urinário e sem infecção urinária ativa no momento do exame. Os

indivíduos controles foram selecionados a partir do banco de dados de imagem, correspondendo a crianças encaminhadas para investigação de rotina (por exemplo, para triagem de malformações renais leves ou investigação pós-natal de dilatação pielocalicinal) e que não apresentavam qualquer anormalidade no exame, exceto por dilatação classificada como P1 pelo sistema UTD (Urinary Tract Dilation) [2]. Esses controles foram pareados por sexo e faixa etária com o grupo MMC e examinados no mesmo período, de 2021 a 2025. Foram coletados dados antropométricos, como idade e peso no momento do exame, além do sexo e das informações clínicas disponíveis no prontuário. Não havia registro de idade gestacional para esses pacientes, de modo a permitir comparações adequadas.

III.III Técnica de ultrassonografia dinâmica

Todos os recém-nascidos incluídos (tanto grupo MMC quanto controles) foram submetidos à USD entre 10 e 90 dias de vida, de acordo com o protocolo de acompanhamento instituído no serviço. Os exames foram realizados sempre por um único examinador, médico radiologista com experiência em imagem pediátrica, o que assegurou padronização na aquisição e interpretação dos achados. As avaliações ultrassonográficas ocorreram com o auxílio e cooperação dos pais ou responsáveis, visando minimizar o estresse do neonato durante o procedimento. O protocolo do exame seguiu uma técnica padronizada com base em estudos prévios [3, 4] e de acordo com as recomendações de critérios e terminologia da International Children's Continence Society (ICCS) para disfunção neurogênica do trato urinário em crianças [5, 6]. Em especial, foram adotadas as definições padronizadas pela ICCS para as funções vesicais pediátricas (por exemplo, definição de contração involuntária do detrusor, capacidade vesical esperada por idade, etc.), garantindo reprodutibilidade nos parâmetros avaliados. Além disso, referências metodológicas nacionais foram também utilizadas como suporte para padronização das técnicas empregadas [7].

Os exames ultrassonográficos foram realizados em aparelho Toshiba Aplio modelo TUS-A400 ou Aplio MX (SSA-780A) (Toshiba Medical Systems, Japão), utilizando-se transdutores multifrequenciais adequados ao paciente: transdutor convexo (3.7–7.6 MHz) para varredura abdominal geral, transdutor linear de alta frequência (8–12 MHz) e transdutor setorial neonatal (7–9 MHz) para avaliação vesical e perineal quando necessário. As imagens obtidas foram armazenadas em formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) no servidor da instituição para posterior análise e documentação. Cada exame de USD teve duração aproximada de 60 minutos, englobando as fases de preparação, avaliação do trato urinário superior, fase de enchimento vesical (dinâmica) e fase pós-esvaziamento.

Preparação: Antes do início do exame, foram adotadas medidas para assegurar condições fisiológicas de diurese contínua no neonato ou lactente. Em especial, garantiu-se hidratação adequada do bebê, a fim de manter a filtração glomerular e o fluxo urinário contínuo, permitindo o preenchimento progressivo e natural do trato urinário (sistema coletor renal e bexiga) durante o exame. Conforme descrito por Filgueiras [7], a USD procura replicar o hábito urinário do paciente, ou seja, o enchimento e esvaziamento vesical espontâneo e em tempo real, em contraste aos estudos urodinâmicos invasivos convencionais que utilizam preenchimento artificial por sonda. Assim, o USD foi conduzido sem cateterização vesical e em condições fisiológicas para possibilitar uma avaliação funcional mais fidedigna do paciente.

Parâmetros Avaliados: A ultrassonografia dinâmica permitiu avaliar tanto aspectos morfológicos quanto funcionais do trato urinário. Os seguintes parâmetros e técnicas de análise foram empregados:

- **Avaliação do trato urinário superior:** Inicialmente, examinou-se o trato urinário superior (rins e ureteres) de forma estática e dinâmica. Mensurou-se o volume de ambos os rins e avaliou-se a espessura do parênquima renal em dois planos (espessura cortical mínima no corte longitudinal e máxima no corte transversal). Tais medida têm por

objetivo identificar redução na espessura, sinais de displasia ou cicatriz renal. O sistema pielocalicial foi examinado por meio da mensuração do diâmetro anteroposterior da pelve renal em cortes transversos e pela avaliação da presença de dilatação pélvica, calicinal ou ureteral. Quando presentes, dilatações do sistema coletor (pielocalicinais e/ou ureterais) foram registradas e graduadas de acordo com o sistema de classificação UTD, conforme consenso multidisciplinar proposto por Nguyen *et al.* [2]. A classificação UTD permitiu estratificar o grau de dilatação pielocalicial (UTD graus 1 a 3) com base em achados ultrassonográficos padronizados. Durante a fase de enchimento vesical, observou-se dinamicamente o comportamento do trato urinário superior. Verificou-se, por exemplo, se ocorria preenchimento retrógrado do ureter ou aumento das dimensões pielocalicinais durante as contrações do detrusor, o que poderia sugerir RVU ou alta pressão intravesical secundária à disfunção neurogênica.

- **Fase de enchimento vesical e função do detrusor:** A avaliação vesical dinâmica constituiu o cerne do exame, sendo monitorada desde a bexiga vazia até o esvaziamento espontâneo ou extravasamento urinário. Documentou-se o formato vesical durante o enchimento, a espessura e o aspecto da parede vesical e a eventual presença de divertículos ou pseudodivertículos (abaulamentos focais da parede). A atividade detrusora (contratilidade) foi cuidadosamente avaliada: definimos atividade detrusora involuntária (ou hiperatividade do detrusor) como a ocorrência de contrações involuntárias do músculo detrusor durante a fase de enchimento, identificadas ultrassonograficamente por alterações súbitas na morfologia vesical, especificamente, observou-se aumento do diâmetro ântero-posterior da bexiga acompanhado de redução do diâmetro longitudinal, além do surgimento de um contorno levemente serrilhado (irregular) da parede vesical durante a contração (Figura 1). Tais achados correspondem à contração não-inibida do detrusor descrita em urodinâmica, adaptados para o contexto

ultrassonográfico [3]. Em suma, sempre que o USD mostrava a bexiga perdendo sua forma elipsoidal regular, com contração visível da parede e alterações mencionadas, registrava-se a presença de atividade detrusora involuntária.

Figura 1: Contração involuntária do músculo detrusor vesical

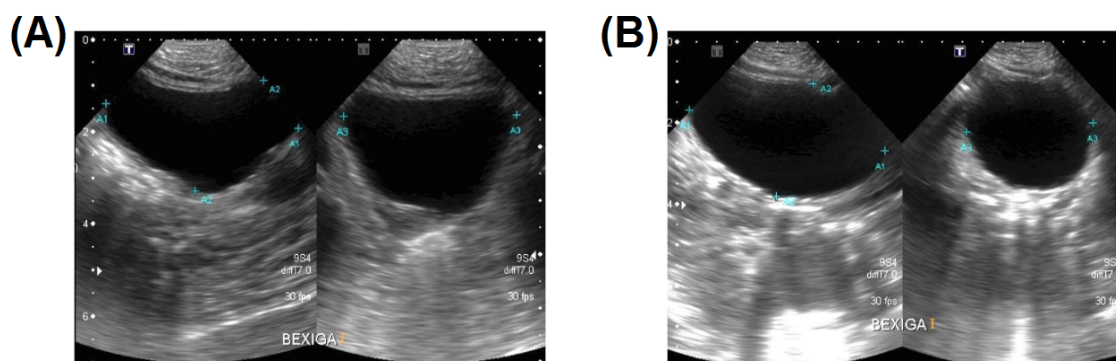


Imagem (A): Ultrassonografia da bexiga nas incidências longitudinal (esquerda) e transversal (direita), demonstrando o músculo detrusor relaxado.

Imagem (B): Ultrassonografia da bexiga nas incidências longitudinal (esquerda) e transversal (direita), demonstrando o músculo detrusor contraído, caracterizado por uma mudança no formato da bexiga de quadrangular para arredondado e por um aspecto levemente irregular da parede.

- **Mecanismo esfinteriano e continência:** Durante a fase de enchimento, foram também monitorados o comportamento do colo vesical e possíveis episódios de perda urinária pela uretra. Observou-se a abertura do colo vesical e o escape de urina (extravasamento) em relação aos eventos de esforço físico (ex.: choro, manobra de Valsalva, tosse) e às contrações do detrusor. Considerou-se presente incompetência do esfíncter urinário quando ocorriam perdas urinárias em repouso ou aos esforços, sem associação temporal com contrações detrusoras identificadas, e em volumes vesicais baixos ou normais para a idade. Por exemplo, em neonatos até 3 meses, um escape de urina ocorrido em

repouso ou aos esforços, sem contração da parede vesical e antes da bexiga atingir sua capacidade máxima, foi interpretado como falha do mecanismo esfinteriano de continência (isto é, perda por baixa resistência uretral), de acordo com critérios da literatura [3, 6]. Em contrapartida, em crianças saudáveis nessa faixa etária, pode-se ocasionalmente observar pequenas contrações do detrusor sem prejuízo ao enchimento ou à continência, consideradas fisiológicas e benignas. No entanto, nos pacientes com MMC, contração detrusora involuntária acompanhada de algum grau de escape urinário ou de outros sinais de aumento da pressão intravesical, não foram consideradas fisiológicas e sugeriram hiperatividade detrusora nessa população.

- **Pressão intravesical (qualitativa):** Embora a USD não meça pressões diretamente, inferimos a pressão intravesical de forma qualitativa por meio de achados indiretos durante o enchimento. Indicadores de pressão vesical elevada incluíram: extravasamento urinário precoce (antes de atingir capacidade normal) associado a contrações detrusoras, abaulamento de pseudodivertículos da bexiga durante o enchimento vesical (sugerindo alta pressão contra a parede), redução ou interrupção do esvaziamento ureteral durante as contrações (sinal de refluxo ou obstrução funcional), e alterações no sistema pielocalicial coincidentes com contrações (p. ex., dilatação transitória da pelve e/ou dos cálices renais durante contração vesical). A presença de contrações do detrusor sem extravasamento ou com extravasamento mínimo, mas associadas a espessamento e irregularidade da parede vesical, abertura do colo vesical sem urinar e/ou preenchimento de pseudodivertículos, foi interpretada como sinal de obstrução funcional ao fluxo urinário secundária à disfunção vesicoesfinteriana. Esses critérios se baseiam em descrições clássicas da USD correlacionadas com urodinâmica [3] e em recomendações de sociedades internacionais para detecção precoce de disfunção neurogênica potencialmente grave [5].

- **Capacidade vesical e resíduo pós-miccional:** Ao final da fase de enchimento, determinou-se a CVM de cada paciente. A CVM foi definida como o volume contido na bexiga imediatamente antes do esvaziamento, por micção espontânea completa ou por perda urinária. Imediatamente após a micção ou perda urinária, mediu-se o volume ainda presente para obter o RUV pós-miccional. Para todos os lactentes, comparou-se a CVM obtida com a capacidade vesical esperada (CVE) para a idade, utilizando a fórmula de referência descrita por Holmdahl *et al.* [8], na qual $CVE = 38 + 2,5 \times \text{idade}$ (meses). Esta fórmula deriva de estudo observacional com lactentes saudáveis e fornece um valor aproximado de volume (em ml) esperado para a faixa etária, servindo como parâmetro de normalidade. Valores de CVM muito abaixo do esperado podem indicar bexiga de capacidade reduzida (hipocomplacente), enquanto volumes muito acima podem refletir retenção crônica. Em relação ao RUV, considerou-se clinicamente significativo quando excedia 5 ml em pelo menos duas avaliações sucessivas (ou seja, persiste alto em duas micções ou perdas urinárias consecutivas). Este critério fundamenta-se em observações de Holmdahl *et al.* [8] em lactentes, nas quais resíduos acima de 5 ml não são considerados usuais em crianças híginas com esvaziamento completo. A detecção de RUV elevado de forma consistente sugere esvaziamento incompleto da bexiga e possível necessidade de intervenção (como cateterismo). Para garantir acurácia na mensuração do RUV por ultrassom, seguiu-se técnica padronizada de medida dos diâmetros vesicais e aplicação de fórmula volumétrica. Estudos prévios validam a ultrassonografia como método confiável para estimar o resíduo vesical em pediatria, mostrando alta correlação com a cateterização imediata [9].

Concluído o USD, todos os laudos e dados dos parâmetros foram revisados e tabulados.

Cabe salientar que, no contexto do estudo de coorte, os pacientes com MMC foram classificados em dois subgrupos de acordo com o tipo de correção cirúrgica (pré-natal vs. pós-

natal), e os parâmetros urodinâmicos obtidos pelo USD nesses subgrupos foram posteriormente comparados entre si e em relação aos valores do grupo controle saudável. Em relação ao estudo transversal, os resultados do USD do grupo MMC (como um todo) foram comparados aos do grupo controle, conforme descrito.

III.IV Revisão sistemática da literatura

Paralelamente aos estudos originais, realizou-se uma revisão sistemática da literatura com foco na aplicação da ultrassonografia dinâmica em disfunção vesical neurogênica pediátrica. A revisão foi conduzida e reportada em conformidade com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [10] e seguiu as orientações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [11] para assegurar rigor metodológico. O protocolo da revisão foi previamente registrado na plataforma PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) sob o número CRD42023556854, garantindo transparência quanto aos métodos planejados.

Questão e critérios de inclusão: A revisão buscou responder se o USD é um método eficaz para a avaliação e o seguimento de crianças com BN, incluindo pacientes com MMC. Foram incluídos estudos que atendessem aos seguintes critérios: (1) Desenho do estudo tipo ensaio clínico randomizado, estudo de coorte ou observacional (transversal ou caso-controle), excluindo relatos de caso ou séries muito pequenas; (2) População de pacientes pediátricos (< 18 anos) com disfunção neurogênica do trato urinário inferior (de qualquer etiologia, incluindo MMC, mielodisplasia, etc.); (3) Intervenção/Exposição de interesse: uso de ultrassonografia (dinâmica ou outros métodos ultrassonográficos do trato urinário) como ferramenta de avaliação urodinâmica; (4) Desfechos: quaisquer achados urológicos relevantes (parâmetros ultrassonográficos, ocorrência de complicações, necessidade de intervenção) identificados por meio da ultrassonografia; (5) Idioma: artigos publicados em inglês (foram excluídas outras

línguas pela dificuldade de tradução padronizada), sem restrição quanto ao país de origem, periódico ou ano de publicação.

Fonte de dados e estratégia de busca: Foi realizada uma busca abrangente em três bases de dados bibliográficas: MEDLINE/PubMed, Embase e Web of Science. Estratégias de busca específicas foram elaboradas para cada base, combinando descritores como “*neurogenic bladder*”, “*myelomeningocele*”, “*ultrasound*”, “*dynamic ultrasound*”, “*urodynamics*”, entre outros, usando operadores booleanos adequados. A última busca foi conduzida em maio de 2025, abrangendo assim a literatura mais recente disponível. Não foram aplicados filtros de ano de publicação ou tipo de estudo além dos critérios de inclusão mencionados, para maximizar a sensibilidade da busca. As estratégias detalhadas de busca em cada base encontram-se anexas em material suplementar da tese.

Seleção dos estudos: Dois revisores, de forma independente, examinaram os resultados da busca em etapas sequenciais. Inicialmente, títulos e resumos dos artigos recuperados foram avaliados quanto à elegibilidade, aplicando-se os critérios de inclusão/exclusão pré-definidos. Estudos duplicados entre as bases foram identificados e removidos antes dessa triagem inicial. Em seguida, os artigos potencialmente relevantes tiveram o texto completo obtido para avaliação detalhada. Cada revisor aplicou os critérios de elegibilidade aos textos completos de forma independente. Casos de discordância na inclusão/exclusão de um estudo foram resolvidos mediante discussão e consenso, envolvendo um terceiro revisor ou consultando o orientador do projeto quando necessário. Foram extraídos dos estudos dados sobre desenho, população, intervenção (métodos de ultrassom utilizados), comparadores (por exemplo, urodinâmica invasiva quando disponível), e principais resultados urológicos. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando instrumentos apropriados conforme o desenho (por exemplo, ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS) ou Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) para estudos observacionais e ferramenta

Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS-2) para estudos de teste diagnóstico.

III.V Análise estatística

Os dados coletados nos estudos originais foram analisados utilizando métodos estatísticos apropriados à natureza de cada variável, empregando-se os softwares GraphPad Prism versão 8.4.3 e IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 28.0 para as análises primárias, e o software R (versão 4.4.1) para análises adicionais de concordância. Inicialmente, verificou-se a distribuição dos dados contínuos quanto à normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk, complementado por inspeção visual de histogramas. Para variáveis com distribuição normal, os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio-padrão. Para variáveis com distribuição não gaussiana, utilizou-se mediana e intervalo interquartil.

Nas comparações entre grupos, adotou-se testes bicaudais com nível de significância pré-definido de 5% ($p < 0,05$). Para comparação de variáveis contínuas entre dois grupos independentes (por exemplo, comparação entre grupo correção pré-natal vs. pós-natal), utilizou-se o teste t de Student não pareado quando os dados seguiam distribuição normal, ou alternativamente o teste não-paramétrico de Mann-Whitney quando a premissa de normalidade não se sustentou. Para comparações de três grupos (por exemplo, pré-natal vs. pós-natal vs. controles saudáveis), empregou-se análise de variância (ANOVA) de um fator (quando distribuição normal) ou o teste de Kruskal-Wallis (não-paramétrico), seguido de comparações post-hoc quando aplicável. Variáveis categóricas (por exemplo, presença/ausência de contração detrusora, sexo masculino/feminino, ocorrência de ITU) foram comparadas utilizando o teste exato de Fisher ou teste Qui-quadrado (χ^2), conforme o tamanho das amostras e expectativas teóricas. Adicionalmente, para avaliar correlações entre variáveis numéricas, foram utilizados os coeficientes de Pearson (se ambas as variáveis tivessem distribuição normal) ou de Spearman (para dados não paramétricos).

Considerando tratar-se de amostra relativamente reduzida, foi conduzida uma análise de poder *post hoc* para algumas comparações principais, a fim de verificar a probabilidade de erro tipo II. Essa análise de poder utilizou estimativas de prevalência de achados urodinâmicos relevantes descritas na literatura [12], assumindo nível de significância $\alpha = 0,05$ e poder estatístico $(1-\beta)$ de 80%.

Por fim, para avaliar a reprodutibilidade interobservador das medidas ultrassonográficas, foi selecionada uma subamostra aleatória de 7 casos para serem analisados de forma independente por um segundo examinador experiente, em cegamento quanto aos grupos. A concordância entre avaliadores foi quantificada calculando-se o coeficiente de correlação intraclassa (ICC) para variáveis contínuas (volume vesical, espessura de parede etc.), adotando um modelo de efeitos aleatórios bidirecional com tipo *absolute agreement*. Para variáveis categóricas, utilizou-se o coeficiente Kappa de Cohen, enquanto para variáveis ordinais (como graus de dilatação UTD) aplicou-se o Kappa ponderado com pesos quadráticos. Os valores de ICC e Kappa foram interpretados segundo classificação padrão (por exemplo, Kappa > 0,8 indicando concordância excelente). Essas análises de concordância foram realizadas no software R (v4.4.1) com auxílio dos pacotes estatísticos *irr*, *psych*, *DescTools*, entre outros.

Todas as análises estatísticas tiveram supervisão do orientador e foram revisadas de forma independente para garantir acurácia. Os dados finais foram apresentados em tabelas e gráficos no corpo da tese, acompanhados dos valores de p e intervalos de confiança pertinentes.

III.VI Referências bibliográficas

1. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2011;364(11):993-1004.

2. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol*. 2014;10(6):982-98.
3. Filgueiras MF, Lima EM, Sanchez TM, Goulart EM, Menezes AC, Pires CR. Bladder dysfunction: diagnosis with dynamic US. *Radiology*. 2003;227(2):340-4.
4. Bortolini T, Lucena IRS, da Silva Batezini NS, Rosito TE, Araújo T, Carneiro BB, et al. Can dynamic ultrasonography replace urodynamics in the follow-up of patients with myelomeningocele? A prospective concurrent study. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(1):278-84.
5. Bauer SB, Austin PF, Rawashdeh YF, de Jong TP, Franco I, Siggard C, et al. International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn*. 2012;31(5):610-4.
6. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(4):471-81.
7. Filgueiras MFTF. Ultrassonografia Dinâmica do Trato Urinário. In: Carnevale J, editor. *Tratado de Urologia*. 1. 2 ed. São Paulo/SP Brasil: Editora Sparta; 2022. p. 227-39.
8. Holmdahl G, Hanson E, Hanson M, Hellström AL, Hjälmås K, Sillén U. Four-hour voiding observation in healthy infants. *J Urol*. 1996;156(5):1809-12.
9. Erasmie U, Lidefelt KJ. Accuracy of ultrasonic assessment of residual urine in children. *Pediatr Radiol*. 1989;19(6-7):388-90.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1006-12.

11. Cumpston M, Li T, Page MJ, Chandler J, Welch VA, Higgins JP, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10(10):ED000142.
12. Müller T, Arbeiter K, Aufricht C. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. *Curr Opin Urol*. 2002;12(6):479-84.

IV RESULTADOS E DISCUSSÃO

IV.I Revisão sistemática da literatura

A seleção dos estudos está resumida na Figura 1. Inicialmente, foram identificados 171 artigos. Após a exclusão de 77 duplicatas e 61 estudos com base na triagem de título e resumo, 16 artigos foram submetidos à leitura completa. A avaliação final compreendeu três estudos [1-3].

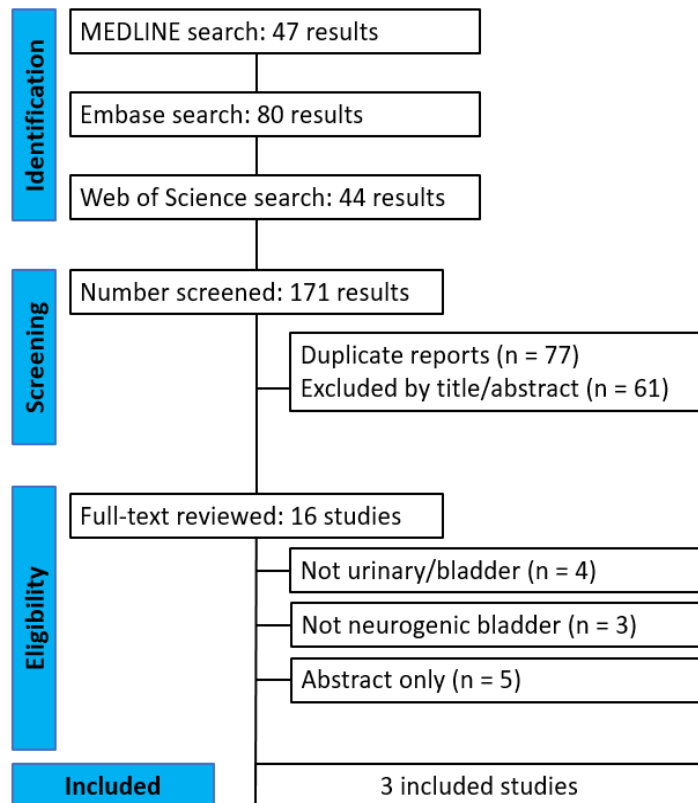


Fig. 1. Diagrama de fluxo PRISMA demonstrando os resultados da busca na literatura. PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

O primeiro estudo que comparou a EUD com USD especificamente para disfunção vesical pediátrica foi publicado em 2003 por Filgueiras et al. [1]. Os autores incluíram 63 pacientes, dos quais 40% apresentavam MMC, com idade mediana geral de 7,9 anos. O USD

apresentou sensibilidade de 97,7% e especificidade de 100% na determinação do RUV clinicamente significativo; sensibilidade de 93,0% e especificidade de 88,9% na detecção de atividade do detrusor; e sensibilidade de 100% e especificidade de 97,8% na análise de contração involuntária do detrusor com perda urinária. Os autores concluíram que o USD é uma ferramenta altamente sensível e específica para avaliar disfunção vesical. Além de sua acurácia diagnóstica, o USD oferece vantagens práticas, como maior cooperação da criança, enchimento vesical fisiológico e ausência de necessidade de cateterismo. Ele também permite avaliar o RUV em múltiplos momentos, o que é particularmente valioso em pacientes com MMC, especialmente aqueles em cateterismo intermitente. Ademais, a capacidade de avaliar simultaneamente as vias urinárias superiores e inferiores em tempo real e de examinar o sistema excretor com a bexiga completamente cheia e imediatamente após a micção espontânea ou o cateterismo confere ao USD uma vantagem distinta sobre o EUD tradicional.

Em outra coorte, Bortolini et al. [2] também incluíram 63 pacientes, todos com diagnóstico de MMC e idade mediana de 84 meses. Os autores demonstraram significativa sensibilidade e forte correlação entre o USD e o EUD, especialmente na detecção de hiperatividade do detrusor, um parâmetro fundamental na avaliação da bexiga neurogênica. Uma distinção importante está na inclusão de adultos no estudo de referência, enquanto a investigação atual se concentra especificamente em pacientes neonatais. Essa diferença demográfica introduz nuances na interpretação dos resultados, uma vez que a dinâmica vesical e as respostas à lesão neurológica podem variar entre populações pediátricas e adultas. Ao traçar paralelos entre os achados do estudo e a presente investigação, observou-se consistência nos resultados quanto à eficácia do USD na identificação da hiperatividade do detrusor em pacientes com MMC. Isso reafirma o potencial do USD como ferramenta diagnóstica valiosa para a avaliação da função vesical em casos pediátricos de MMC, em consonância com o escopo mais amplo desta investigação. Além disso, o presente estudo vai além da

hiperatividade do detrusor, explorando variáveis adicionais, como sinais de incompetência do esfíncter urinário, aumento da pressão vesical e disfunção vesicoesfíncteriana.

Por fim, Silva et al. [3] realizaram uma análise retrospectiva comparando o USD com o EUD na detecção de RVU e cicatriz renal entre 107 pacientes com bexiga neurogênica (idade mediana de 9,6 anos). Os autores relataram que o RVU é uma complicação comum nessa população, afetando aproximadamente 15,9% dos pacientes. Destacaram que a avaliação dinâmica do aumento do diâmetro ântero-posterior da pelve renal durante a micção ou contração do detrusor, utilizando o USD, apresentou alta acurácia (89%) na predição do RVU. No presente estudo, oito pacientes (19,5%) do grupo MMC foram diagnosticados com RVU, e nenhuma cicatriz renal foi identificada. Os pacientes com RVU apresentaram uma razão RUV/CVM significativamente maior em comparação com aqueles sem RVU ($p < 0,001$). Esses achados fornecem suporte adicional para pesquisas futuras sobre o papel do USD como ferramenta diagnóstica não invasiva para RVU em pacientes com MMC.

Estudos anteriores examinaram o uso do ultrassom na identificação de anormalidades da bexiga e das vias urinárias, incluindo neonatos submetidos a manobras de indução miccional e crianças com trato urinário normal, para avaliar o volume renal total, o volume vesical e a espessura da parede vesical [4, 5]. Outros estudos correlacionaram a cistometria ultrassonográfica com achados urodinâmicos em crianças com infecções urinárias recorrentes, examinaram a bexiga de lactentes com diagnóstico pré-natal de dilatação pielocalicinal fetal e utilizaram imagens estáticas e dinâmicas para visualizar a bexiga em crianças com incontinência urinária diurna [6-8]. Contudo, o uso específico do USD para a bexiga neurogênica permanece raro.

IV.II Referências bibliográficas

1. Filgueiras MF, Lima EM, Sanchez TM, Goulart EM, Menezes AC, Pires CR (2003) Bladder dysfunction: diagnosis with dynamic US. *Radiology* 227:340–4
<https://doi.org/10.1148/radiol.2272011872>
2. Bortolini T, Lucena IRS, da Silva Batezini NS, et al (2019) Can dynamic ultrasonography replace urodynamics in the follow-up of patients with myelomeningocele? A prospective concurrent study. *Neurourol Urodyn* 38:278–84
<https://doi.org/10.1002/nau.23846>
3. da Silva CMP, Vasconcelos MMA, Lima EM, et al (2023) Dynamic and static ultrasound features predictive of vesicoureteral reflux and renal damage in children and adolescents with neurogenic bladder. *Int Braz J Urol* 49:700–15
<https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2023.0311>
4. Leung VY, Chu WC, Yeung CK, et al (2007) Nomograms of total renal volume, urinary bladder volume and bladder wall thickness index in 3,376 children with a normal urinary tract. *Pediatr Radiol* 37:181–8 <https://doi.org/10.1007/s00247-006-0376-y>
5. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, Kasuga K, Kotsuji F, Mayumi M (1999) Voiding function study with ultrasound in male and female neonates. *Kidney Int* 55:1920–6
<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00416.x>
6. Leung VY, Rasalkar DD, Liu JX, Sreedhar B, Yeung CK, Chu WC (2010) Dynamic ultrasound study on urinary bladder in infants with antenatally detected fetal hydronephrosis. *Pediatr Res* 67:440–3 <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181d22b91>
7. Yeung CK, Sreedhar B, Leung YF, Sit KY (2007) Correlation between ultrasonographic bladder measurements and urodynamic findings in children with recurrent urinary tract infection. *BJU Int* 99:651–5 <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06580.x>

8. Schroeder R, de Mooij K, Groen L, et al (2017) Static and dynamic ultrasound imaging to visualize the bladder, bladder neck, urethra, and pelvic floor in children with daytime incontinence. *Front Pediatr* 5:247 <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00247>

IV.III Artigo 1

DYNAMIC ULTRASOUND EVALUATION OF MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL URINARY TRACT CHARACTERISTICS IN NEWBORNS AND YOUNG INFANTS WITH MYELOMENINGOCELE

ABSTRACT

Background: Neurogenic bladder is a frequent complication in newborns with myelomeningocele (MMC), increasing the risk of urinary dysfunction and renal injury. Although urodynamic studies are the standard for evaluation, their invasiveness limits their use in neonates and young infants. Dynamic ultrasound offers a potential non-invasive tool for assessing the morphology and function of the urinary tract in these patients.

Objective: To evaluate dynamic ultrasound findings in neonates and young infants with MMC compared to healthy controls.

Materials and methods: This cross-sectional study used dynamic ultrasound to examine the urinary tract characteristics of patients with MMC and controls. The parameters evaluated included bladder wall thickness, bladder capacity, post-void residual volume, detrusor activity, and signs of elevated intravesical pressure, such as urinary leakage, filling of pseudodiverticula, reduction in ureteral emptying, and enlargement of the pelvicalyceal system dimensions during detrusor contractions.

Results: Patients with MMC ($n = 41$) had a mean age of 24.9 ± 13.8 days old (56% males), while controls ($n = 45$) had a mean age of 32.9 ± 17.5 days old (73% males). Compared to healthy controls, MMC patients exhibited significantly higher post-void residual volume and

bladder wall thickness, even after adjusting for body weight. Involuntary detrusor contractions were observed in 76% of MMC cases.

Conclusion: Newborns with MMC exhibited distinct bladder characteristics on dynamic ultrasound compared to healthy controls, suggesting potential usefulness of dynamic ultrasound for evaluating these patients. However, additional validation is needed because of the examiner-dependent nature of ultrasound, small sample size, and lack of comparison with urodynamic studies.

Keywords: Child; Infant; Myelomeningocele; Spinal Dysraphism; Ultrasonography; Urinary Bladder, Neurogenic; Urodynamics

INTRODUCTION

Myelomeningocele (MMC) is the most common and severe type of spinal dysraphism and the leading cause of neurogenic bladder in pediatric patients [1, 2]. Up to 98% of children with MMC develop neurogenic bladder dysfunction [3], which increases intravesical pressure and causes vesicosphincteric dyssynergia, predisposing patients to urinary tract infections (UTI), vesicoureteral reflux (VUR), renal damage, and chronic kidney disease [4, 5]. Urinary dysfunction has long-term consequences and significantly impacts quality of life [6, 7]. Management guidelines recommend a multidisciplinary approach, combining clinical, laboratory, and imaging findings with urodynamic studies and ultrasonography for longitudinal follow-up [8, 9].

Although urodynamic studies have been standardized in the early months of life to predict deterioration and guide care [2, 9, 10], they are invasive and may pose risks such as discomfort, bleeding, or infection, particularly in neonates and young infants, in which normative parameters remain uncertain [2, 9, 11]. In this context, dynamic ultrasound has

emerged as a noninvasive tool for assessing bladder morphology and function in pediatric patients, especially in neonates and young infants [12, 13]. Dynamic ultrasound has shown strong agreement with urodynamic studies in detecting post-void residual volume and involuntary detrusor contractions [8, 13]. It also enables the evaluation of bladder emptying across multiple cycles and allows real-time assessment of the upper and lower urinary tracts [13, 14]. In addition, normative parameters for dynamic ultrasound have not yet been established for neonates and young infants. This is a hypothesis-generating and exploratory study aiming to evaluate the urinary tract characteristics of neonates and young infants with MMC using dynamic ultrasound and to compare them with the findings of healthy controls, matched by age and sex.

MATERIALS AND METHODS

This is a cross-sectional study conducted at a referral center between February 2021 and February 2025. Our Institutional Review Board Ethics Committee approved the study. Informed consent was obtained from the parents or legal guardians of the patients and controls, and all were examined with the assistance and cooperation of their parents.

Study Population

MMC Group

The MMC group included 41 neonates and young infants with MMC (56.1% males) aged 7-61 days who underwent dynamic ultrasound for renal and bladder assessment between February 2021 and February 2025. Exclusion criteria were the presence of other congenital anomalies involving the lower urinary tract, as well as failure to provide consent for study participation.

Control Group

Potential controls were patients undergoing dynamic ultrasound for postnatal evaluation of mild dilatation of the renal pelvis on fetal ultrasonography and were initially selected based on the age and sex distribution of the MMC group. Only those in whom dynamic ultrasound excluded any morphological and functional alterations of the urinary tract were included in the final sample. In addition, this group had no evidence of MMC, neurogenic bladder, congenital anomalies of the upper or lower urinary tract, or active urinary tract infection.

Data Collection

For participants in the MMC group, the following data were collected: age and weight at the time of the study, sex, current medications, neurological level of the lesion, clean intermittent catheterization practices, and history of urinary tract infections. VUR was diagnosed using voiding cystourethrography, performed following the institutional protocol for the management of MMC patients.

For the healthy control group, the same anthropometric data, along with clinical history, were retrieved from medical records and examination reports available in the institutional imaging database.

Patients and controls underwent dynamic ultrasound between 10 and 69 days of life. In the MMC group, the exam was performed according to the institutional management protocol, whereas in the control group, it was conducted to investigate upper urinary tract abnormalities. All dynamic ultrasound exams were performed and interpreted by a single radiologist with over 20 years of experience in pediatric ultrasonography. The procedure followed a standardized protocol based on previous studies and adhered to the criteria, definitions, and terminology established by the International Children's Continence Society (ICCS) [12, 13, 15–19]. Efforts were made to reduce data loss and control for confounders, such as the presence of an active UTI at the time of dynamic ultrasound. In these cases, the examination was postponed until the

infection resolved.

Dynamic Ultrasound Protocol

Ultrasound imaging was conducted using a Toshiba TUS-A400 Aplio 400 or Aplio MX (SSA-780A), equipped with multifrequency convex, linear, high-frequency linear, and neonatal sector transducers. All images were saved in DICOM format and stored on an institutional server.

The “Ultrasound Data Dictionary: Definitions, Measurement Methods, and Reference Values” (Online Resource 1) provides information on the dynamic ultrasound image acquisition protocols. The dynamic ultrasound protocol includes static images in longitudinal and transverse views of the kidneys, bladder, and ureters, obtained at different phases of the bladder filling and voiding cycles. Although all functional parameters are assessed dynamically and in real time, such as detrusor contractions, urine leakage, and transient changes in the renal pelvis or ureters, image documentation is limited to selected static frames that represent key moments. Each examination lasted approximately 30 to 40 minutes for both the MMC and control groups.

Preparation

Pre-examination hydration is essential to maintain stable glomerular filtration and continuous urine flow, ensuring proper filling of the collecting system and bladder. Hydration was performed 30 to 40 minutes before the ultrasound examination by administering fluids normally consumed by neonates or young infants, such as breastfeeding or infant formulas. This approach promotes physiological and natural bladder filling without sedation, intravenous fluid injection, or catheterization. The recommended volume of fluid intake was the amount that neonates or young infants typically accept. Dynamic ultrasound aims to replicate natural voiding, enabling a detailed assessment of urinary tract morphology and function [19].

Upper Urinary Tract Assessment

Renal volume was assessed for both kidneys. Parenchymal thickness was measured in two planes: minimum thickness in the longitudinal axis and maximum thickness in the transverse axis, with evaluation for renal scarring. The renal pelvis was assessed in the anteroposterior dimension on transverse images, and the ureteral diameter was measured. When present, dilatation of the central and peripheral calyces was also recorded [19]. The Urinary Tract Dilation (UTD) classification system was used to diagnose and grade pyelocalyceal dilatation [20]. The maximum diameter of both ureters was measured in their distal segments. Images showing the standardized measurements used for the morphological assessment of the kidneys and ureters are provided in Figure 1. The functional assessment of the renal collecting system and ureters accounted for potential influences of hydration status and bladder filling, which may affect the dimensions of the pelvis, calyces, and ureters during dynamic ultrasound. To minimize variability, all patients underwent a standardized preparation with adequate oral hydration before image acquisition. This protocol aimed to ensure physiological bladder filling and avoid underestimation of dilatation due to fluid restriction. In cases with urinary tract dilatation, serial assessments before and after micturition aimed to differentiate persistent and transient upper urinary tract dilatation, as well as bladder-related variations caused by urinary stasis. Findings indicative of urinary stasis included dilatation of the collecting system when the bladder was full, followed by partial or complete resolution after voiding or urinary leakage. Indirect signs suggestive of VUR included transient dilatation of the renal pelvis observed during micturition. In addition, changes in renal parenchymal thickness and echogenicity were documented, including findings suggestive of scarring [13, 14, 19].

Bladder Filling Analysis

Bladder filling was monitored until spontaneous voiding or urinary leakage occurred, enabling evaluation of both morphological and functional features. The bladder was assessed for shape, wall thickness, and appearance, and the presence of diverticula. Detrusor activity

was defined as involuntary detrusor contractions, identified by concurrent bladder wall changes, specifically, increased anteroposterior diameter, decreased longitudinal diameter, and a serrated wall contour (Figure 2). A representative case of detrusor contraction is presented in the supplementary information (Online Resource 2). Bladder neck opening and urine leakage were analyzed for correlation with physical effort (Valsalva maneuver, coughing, sneezing, or crying) and with the presence or absence of detrusor contractions. Leakage at rest or during exertion, without associated detrusor contraction and in the context of normal or reduced estimated bladder capacity, was considered suggestive of urinary sphincter incompetence [13].

In dynamic ultrasound, the bladder pressure is qualitatively assessed. Indicative findings of increased bladder pressure include urinary leakage, filling of pseudodiverticula, reduction in ureteral emptying, and enlargement of the pelvicalyceal system dimensions during detrusor contractions (Figure 3). Reduced ureteral emptying was defined as the absence of drainage and increased caliber of the ureter during detrusor contraction (Figure 4). The identification of detrusor contractions without urine leakage or with minimal leakage, combined with changes in bladder wall thickness and appearance, bladder neck opening, and/or the filling of pseudodiverticula, suggests urinary flow obstruction due to vesicosphincteric dysfunction [8, 13].

Bladder Capacity and Residual Volume

The final phase of the examination involved determining the maximum bladder capacity and the residual urine volume. Maximum bladder capacity was defined as the volume present in the bladder immediately before spontaneous voiding or urinary leakage, and it was compared to the expected bladder capacity for age, which was evaluated using the formula:

$$\text{Expected bladder capacity in mL} = 38 + 2,5 \times \text{age (in months)} [18].$$

Residual urine volume was assessed by measuring the bladder immediately after urinary leakage or voiding [13]. Based on the study by Holmdahl et al. [18], residual urine volume was

considered clinically significant if it exceeded 5 mL or 10% of the expected bladder capacity for age, measured in at least two separate voiding episodes or during urinary leakage events. The authors evaluated infants aged 1.8 to 12.3 months and found a mean residual urine volume of 4.6 mL and a mean percentage residual volume of 8.8% [18]. Repeated observations were recommended for a reliable assessment.

Images illustrating the measurement of bladder capacity, residual urine volume, and bladder wall thickness are provided in Figure 5.

Dynamic Ultrasound Criteria for Characterizing Lower Urinary Tract Neurogenic Dysfunction

Lower urinary tract neurogenic dysfunction is characterized by a combination of morphological and functional alterations, which may include one or more of the following findings: changes in bladder wall thickness and appearance; increased or decreased maximum bladder capacity; increased post-void residual urine volume; detrusor overactivity; urethral sphincter incompetence; elevated intravesical pressure, and vesicosphincteric dysfunction [8, 9]. These findings were described in the examination report to establish the pattern of lower urinary tract neurogenic dysfunction of the neonate or young infant.

Statistical analysis

Data were analyzed using GraphPad Prism 8.4.3 and SPSS Statistics version 28.0. Normality was assessed using visual inspection and the Shapiro-Wilk test. Continuous variables were compared using the unpaired Student's t-test or Mann-Whitney U test, depending on the distribution. Categorical variables were analyzed using Fisher's exact test or Chi-square test. Correlations were assessed using Pearson or Spearman coefficients. For comparisons involving three subgroups, ANOVA or Kruskal-Wallis tests were applied. Analysis of covariance (ANCOVA) was performed to compare groups while controlling for weight (g) as

a covariate. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Post-hoc power analysis was performed using G*Power 3.1, based on literature-derived prevalence estimates [21], significance level (α) = 0.05, and statistical power ($1-\beta$) = 0.80. The literature estimates a 30% prevalence of abnormalities in the MMC group and 5% in the control group [21]. Considering α of 0.05, $1-\beta$ of 80%, and the actual sample sizes (41 in the MMC group and 45 in the control group), the estimated power was approximately 87%, indicating a high probability of detecting a true difference if present.

Interrater reliability was assessed in a subset of seven cases. The intraclass correlation coefficient was calculated using a two-way random-effects model with absolute agreement for continuous variables. Cohen's kappa and weighted kappa (squared weights) were used for categorical and ordinal data, respectively. Reliability analyses were conducted in R (version 4.4.1) using the packages *irr*, *psych*, *DescTools*, and *irrNA*.

RESULTS

The demographic and clinical characteristics of the MMC ($n = 41$) and control ($n = 45$) groups are presented in Table 1. At the time of the dynamic ultrasound, patients with MMC were 24.9 ± 13.8 days old. Most were males ($n = 23$; 56%), 22 (54%) were undergoing clean intermittent catheterization and 26 were taking antibiotics (cefadroxil, cephalexin, or gentamicin). Accordingly, the control group comprised 45 healthy neonates and young infants (73% males) aged 10 to 69 days when performing dynamic ultrasound between February 2021 and February 2025. Significant differences in weight were observed between the MMC and control groups. Among MMC patients, all 25 individuals receiving pharmacological treatment were on antibiotic therapy or prophylaxis with cephalexin, cephadroxil, or gentamicin. In 24 patients (57%), the level of neurological lesion involved L3 (12 patients) or L4 (12 patients), whereas the remaining lesions ranged from T4 (one patient) to S2 (one patient). VUR was

diagnosed in 9 MMC patients (20%), presenting with varying degrees of laterality and severity, based on voiding cystourethrography, while no cases of VUR were recorded among healthy controls, according to imaging reports or clinical records.

All patients with MMC underwent dynamic ultrasound to assess the morphological and functional characteristics of their urinary tracts. The mean values, as well as the 5th and 95th percentiles for each morphological parameter, are detailed in Online Resource 3.

Most patients (at least 90%) showed no dilation of the renal pelvis or ureters; however, a slight increase in the caliber of the calyces, particularly the central calyces, was observed. The kidneys showed normal volumes [22], and parenchymal thickness values were recorded for both sides, which were considered within the normal range based on qualitative assessment. This approach was necessary due to the lack of standardized reference values for this age range.

All healthy controls had normal kidneys and urinary tracts as described in their examination reports. Although comprehensive measurements of the upper urinary tract were performed in the MMC group to offer a reference dataset (Figure 1 and Online Resource 1), only bladder wall thickness and lower urinary tract functional parameters were assessed from a pool of dynamic ultrasound examinations conducted in healthy neonates and young infants (Table 2).

Compared to healthy controls, patients with MMC exhibited reduced bladder wall thickness ($P < 0.01$), lower maximum bladder capacity ($P = 0.02$), and increased residual urine volume ($P < 0.01$). The analysis of the ratio between maximum bladder capacity and expected bladder capacity for age showed that patients with MMC had a significantly lower mean value (0.58 ± 0.36) than healthy controls (0.64 ± 0.20 ; $P = 0.03$). Additionally, the ratio of residual urine volume to maximum bladder capacity, which reflects the proportion of retained urine relative to bladder capacity, was significantly higher in the MMC group ($P < 0.01$). Figure 6

shows the significant differences between the groups in terms of residual urine volume and in the ratio of residual urine volume to maximum bladder capacity.

After adjusting for body weight (g) using ANCOVA, bladder wall thickness was still significantly lower ($P = 0.04$) and residual urine volume remained significantly higher ($P < 0.01$) in the MMC group than in the control group (Table 2). However, after this adjustment, the groups did not differ in terms of maximum bladder capacity or in the ratio between maximum bladder capacity and expected bladder capacity.

Involuntary detrusor contractions were detected in 31 (76%) of MMC patients, and urine leakage during exertion was noted in 39 (95%) patients. Signs of elevated bladder pressure were identified in 24 (59%) patients, while only 4 (10%) showed indications of detrusor-sphincter dysfunction. None of these urodynamic alterations were observed in the control group.

Patients with VUR exhibited a significantly higher ratio of residual urine volume to maximum bladder capacity than those without VUR (0.66 ± 0.23 vs. 0.28 ± 0.26 ; $P < 0.01$). No statistically significant differences were observed between patients with and without VUR in terms of sphincter incompetence, detrusor overactivity, elevated intravesical pressure, detrusor contractions, or vesicosphincteric dysfunction (all $P > 0.05$). Neonates and infants who were undergoing clean intermittent catheterization exhibited a significantly greater residual urine volume, with a mean of 12.0 ± 8.8 mL, compared to 3.7 ± 4.3 mL in those not using catheterization ($P < 0.01$). Similarly, the ratio of residual urine volume to maximum bladder capacity was significantly higher in the catheterization group (0.42 ± 0.17 vs. 0.22 ± 0.18 ; $P = 0.01$).

The interrater reliability for the continuous variables indicated a very high agreement. The intraclass correlation coefficient was 0.99 for maximum bladder capacity and 0.95 for residual urine volume. For categorical variables, detrusor activity and sphincter incompetence

showed perfect agreement, with Cohen's kappa values of 1.0 ($z = 2.65$; $P < 0.01$ for both). Increased intravesical pressure showed substantial, although not statistically significant, agreement rates, with a kappa of 0.7 ($z = 1.93$; $P = 0.05$). Vesicosphincteric dysfunction was not evaluated due to the absence of variability in the ratings.

DISCUSSION

This study included 86 neonates and infants and showed differences in morphological and functional characteristics of the kidneys and urinary tract between MMC cases and controls using dynamic ultrasound. Newborns and infants with MMC exhibited significant differences in weight at the time of the examination, as well as distinct bladder characteristics compared to healthy controls, including thinner bladder walls, reduced maximum bladder capacity, and elevated residual urine volume. Even after adjusting for body weight, patients with MMC had lower bladder wall thickness, higher residual urine volume, and an increased ratio of residual urine volume to maximum bladder capacity compared to controls. However, the previous differences in the maximum bladder capacity and, consequently, in the ratio between the maximum bladder capacity and expected bladder capacity were not found after weight adjustment.

The reduced bladder wall thickness observed in the MMC group suggests that the increase in bladder wall thickness secondary to elevated intravesical pressure probably occurs in the later stages of neurogenic bladder. It should be mentioned that 24 patients (59%) of the MMC group exhibited signs of elevated intravesical pressure. On the other hand, increased residual urine volume, which is considered an important functional alteration of the bladder, was already detected in neonates and young infants with MMC independently of body weight. One possible explanation for these findings is that functional bladder alterations may occur

before the structural changes. In our control group, the mean residual urine volume was 1.46 ± 2.0 mL, corresponding to 7 ± 1 % of the expected bladder capacity. Although the absolute values were lower than those reported by Holmdahl et al. [18], the mean percentage was similar, supporting the applicability of this parameter to our population. The findings of increased residual urine volume in the MMC group are important for the early detection and management of neurogenic bladder dysfunction, which is prevalent in up to 98% of MMC cases [3]. Just over half of the MMC patients were undergoing clean intermittent catheterization and exhibited significantly higher residual urine volume than those not catheterized, indicating early impairment in bladder emptying and reinforcing the importance of individualized management strategies in this population. In this regard, dynamic ultrasound can measure residual urine volume at multiple time points, which is particularly valuable for patients with MMC undergoing catheterization. It is also possible to assess both the upper and lower urinary tract structures in real time and to evaluate the excretory system with the bladder fully filled and immediately after spontaneous voiding or catheterization.

The reduced maximum bladder capacity, both in absolute volume and relative to the age-expected bladder capacity, may be, at least in part, caused by the lower body weight of patients with MMC than that of the controls. Similarly, another potential factor that may also contribute to lower maximum bladder capacity is urine leakage. The high frequency of urine leakage in patients with MMC, whether resulting from detrusor activity or stress-related mechanisms, might hinder complete bladder filling, thereby leading to a lower maximum bladder capacity. However, after adjusting for body weight, the maximum bladder capacity did not differ between patients with MMC and controls, indicating that body weight was a confounding factor.

Involuntary detrusor contractions were identified in 76% of MMC patients, with stress-induced urinary leakage reported in 95% of cases, and more than half of the MMC group

exhibited signs indicative of increased intravesical pressure. Although observed in only four patients (10%), the presence of signs suggestive of detrusor-sphincter dysfunction raises concern about the possibility that more severe stages of neurogenic bladder dysfunction may emerge early in life. These early onset cases may require closer monitoring and individualized management to prevent upper urinary tract deterioration and long-term complications. These findings were absent in the control group, reinforcing the utility of dynamic ultrasound in detecting early functional abnormalities in newborns with MMC [23–26].

No detrusor contractions were observed in the control group. However, healthy children under the age of three years may occasionally present with detrusor contractions that do not interfere with bladder filling or lead to elevated intravesical pressure, and are therefore considered physiological for this age group [13]. In contrast, among patients with MMC, detrusor contractions were associated with urinary leakage or other signs of elevated bladder pressure, compromising normal bladder filling and indicating that such activity in this population should not be considered physiological. Involuntary detrusor contractions, especially when accompanied by increased bladder pressure, vesicosphincteric dysfunction, and VUR, can compromise bladder storage capacity, promote detrusor muscle hypertrophy and the diverticula formation, and ultimately reduce bladder compliance [23, 27]. These alterations are frequently linked to urinary leakage, which may adversely affect psychosocial development [13]. The majority of our MMC patients had neurological lesion levels at L3 and L4, ranging from T4 to S2. Nonetheless, the literature suggests that the anatomical level of the lesion does not reliably predict the severity of dysfunction [28].

Renal ultrasound is frequently used to evaluate bladder and urinary tract abnormalities. This includes neonates undergoing micturition provocation maneuvers and children with normal urinary tracts to assess total kidney volume, bladder volume, and bladder wall thickness [29, 30]. Other studies have correlated ultrasound cystometry with urodynamic findings in

children with recurrent urinary tract infections, examined the bladders of infants with prenatally diagnosed fetal hydronephrosis, and used static and dynamic ultrasound imaging to visualize the bladder and urinary bladder in children with daytime incontinence [12, 31, 32]. However, studies using dynamic ultrasound are scarce in the literature. Filgueiras et al. performed the first study comparing dynamic ultrasound with a urodynamic study for pediatric bladder dysfunction [13]. In their study, dynamic ultrasound showed a 98% sensitivity and 100% specificity in the determination of clinically substantial residual urine volume; sensitivity of 93% and specificity of 89% in the detection of detrusor activity, and sensitivity of 100% and specificity of 98% in the analysis of involuntary detrusor contraction with urine leakage. The authors concluded that dynamic ultrasound is a highly sensitive and specific tool for the assessment of bladder dysfunction. In a subsequent study, Bortolini et al. [8] showed significant sensitivity and strong correlation between dynamic ultrasound and urodynamic studies, particularly in detecting detrusor overactivity, an important parameter of neurogenic bladder. However, the authors included adult patients, whereas the current investigation is focused specifically on neonates and young infants. This demographic difference introduces nuances in interpreting the results, as bladder dynamics and responses to neurological insults may vary between pediatric and adult populations. By drawing parallels between the findings of the study and the present investigation, consistent results regarding the efficacy of dynamic ultrasound in identifying detrusor overactivity in patients with MMC were observed. However, our study explored additional variables, including signs of urinary sphincter incompetence, elevated bladder pressure, and detrusor-sphincter dysfunction. Similarly, a retrospective study by Silva et al. [14] investigated the accuracy of dynamic ultrasound in detecting VUR and renal scarring in children with neurogenic bladder. The authors found VUR in 16% of the patients. Increases in the anteroposterior pelvic diameter during voiding or the presence of detrusor contractions when detected in dynamic ultrasound showed high accuracy (89%) in predicting VUR. In the

present study, eight patients (20%) in the MMC group were diagnosed with VUR, and no renal scarring was observed. Patients with VUR showed a significantly higher ratio of residual urine volume to maximum bladder capacity than those without VUR ($P < 0.01$). These findings provide additional support for future research on the role of dynamic ultrasound as a non-invasive diagnostic tool for VUR in patients with MMC.

In clinical practice, the incorporation of dynamic ultrasound can help the management of neurogenic bladder in patients with MMC. Examinations can be performed at very early stages, and repeated as often as necessary without harm. Beyond its ability to provide both morphological and functional assessments without the risks associated with invasive procedures, early dynamic ultrasound findings may aid in management decisions. An increased residual urinary volume in neonates and young infants is an early indicator of impaired bladder emptying. In this age group, dynamic ultrasound can also detect frequent involuntary detrusor contractions with urinary leakage and signs suggestive of increased bladder pressure. Elevated or persistently abnormal post-void residual volumes may support the initiation of clean intermittent catheterization, detrusor overactivity associated with high intravesical pressure may indicate the need for anticholinergic therapy, and upper urinary tract changes, such as transient or persistent dilatation of the renal pelvis and ureters, should prompt further investigation for VUR.

The limitations of this study include examiner-dependent factors in the ultrasound assessment, the cross-sectional design, differences in weight between groups, a small sample size for interrater reliability, and the lack of comparison with urodynamic studies. Examiner-dependent factors are an inherent limitation of ultrasonography. To evaluate the interference of this issue, we performed an interrater reliability analysis in a subset of patients; however, this sample size was small, thus limiting the generalizability of our findings. The cross-sectional design provides preliminary evidence on the role of dynamic ultrasound in the early evaluation

of neonates and young infants with MMC. Additionally, differences in weight between MMC patients and controls are a potential confounding factor because the higher weight of the controls could be associated with differences in the morphological and functional characteristics of the urinary tract. Another important limitation is the lack of comparison between dynamic ultrasound with urodynamic studies. Some parameters obtained using dynamic ultrasound, such as detrusor overactivity and elevated bladder pressure, should be validated in urodynamic studies. Lastly, standardizing dynamic ultrasound protocols and establishing normative data for different age groups will enhance its diagnostic utility and accuracy.

CONCLUSION

We found that dynamic ultrasound is a safe, non-invasive and useful method for the initial assessment of neurogenic bladder in neonates and young infants with MMC. Our findings also support dynamic ultrasound as a promising early diagnostic adjunct in neurogenic bladder, which warrants longitudinal validation. Large prospective cohorts with long-term follow-up and direct comparison with urodynamic studies are needed to definitively establish the role of dynamic ultrasound in this population.

REFERENCES

1. Lloyd JC, Wiener JS, Gargollo PC, Inman BA, Ross SS, Routh JC (2013) Contemporary epidemiological trends in complex congenital genitourinary anomalies. J Urol 109:1590–5 <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.034>

2. Snow-Lisy DC, Yerkes EB, Cheng EY (2015) Update on urological management of spina bifida from prenatal diagnosis to adulthood. *J Urol* 194:288–96 <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.03.107>
3. Torre M, Buffa P, Jasonni V, Cama A (2008) Long-term urologic outcome in patients with caudal regression syndrome, compared with meningomyelocele and spinal cord lipoma. *J Pediatr Surg* 43:530–3 <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.10.036>
4. Sturm RM, Cheng EY (2016) The management of the pediatric neurogenic bladder. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 11:225–33 <https://doi.org/10.1007/s11884-016-0371-6>
5. Sager C, Barroso U, Bastos JM, Retamal G, Ormaechea E (2022) Management of neurogenic bladder dysfunction in children update and recommendations on medical treatment. *Int Braz J Urol* 48:31–51 <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0989>
6. Szymanski KM, Cain MP, Whittam B, Kaefer M, Rink RC, Misseri R (2017) All incontinence is not created equal: impact of urinary and fecal incontinence on quality of life in adults with spina bifida. *J Urol* 197:885–91 <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.08.117>
7. Clayton DB, Brock JW (2010) The urologist's role in the management of spina bifida: a continuum of care. *Urology* 76:32–8 <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.12.063>
8. Bortolini T, Lucena IRS, da Silva Batezini NS, et al (2019) Can dynamic ultrasonography replace urodynamics in the follow-up of patients with myelomeningocele? A prospective concurrent study. *Neurourol Urodyn* 38:278–84 <https://doi.org/10.1002/nau.23846>
9. Bauer SB, Austin PF, Rawashdeh YF, et al (2012) International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital

- neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn* 31:610–14
<https://doi.org/10.1002/nau.22247>
10. Drzewiecki BA, Bauer SB (2011) Urodynamic testing in children: indications, technique, interpretation and significance. *J Urol* 186:1190–7
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.2692>
 11. Perrin A, Corcos J (2023) The utility of urodynamic studies in neuro-urological patients. *Biomedicines* 11:1134 <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041134>
 12. Leung VY, Rasalkar DD, Liu JX, Sreedhar B, Yeung CK, Chu WC (2010) Dynamic ultrasound study on urinary bladder in infants with antenatally detected fetal hydronephrosis. *Pediatr Res* 67:440–3 <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181d22b91>
 13. Filgueiras MF, Lima EM, Sanchez TM, Goulart EM, Menezes AC, Pires CR (2003) Bladder dysfunction: diagnosis with dynamic US. *Radiology* 227:340–4
<https://doi.org/10.1148/radiol.2272011872>
 14. da Silva CMP, Vasconcelos MMA, Lima EM, et al (2023) Dynamic and static ultrasound features predictive of vesicoureteral reflux and renal damage in children and adolescents with neurogenic bladder. *Int Braz J Urol* 49:700–15
<https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2023.0311>
 15. Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al (2016) The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn* 35:471–81 <https://doi.org/10.1002/nau.22751>
 16. Roehrborn CG, Peters PC (1988) Can transabdominal ultrasound estimation of postvoiding residual (PVR) replace catheterization? *Urology* 31:445–9
[https://doi.org/10.1016/0090-4295\(88\)90746-7](https://doi.org/10.1016/0090-4295(88)90746-7)

17. Erasmie U, Lidefelt KJ (1989) Accuracy of ultrasonic assessment of residual urine in children. *Pediatr Radiol* 19:388–90 <https://doi.org/10.1007/BF02387634>
18. Holmdahl G, Hanson E, Hanson M, Hellström AL, Hjälmås K, Sillén U (1996) Four-hour voiding observation in healthy infants. *J Urol* 156:1809–12 [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65543-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65543-5)
19. Filgueiras MFTF (2022) Ultrassonografia dinâmica do trato urinário. In: Carnevale J (ed) *Tratado de urologia*, 2nd edn. Sparta, São Paulo, pp 227–39.
20. Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, et al (2014) Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol* 10:982–8 <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.10.002>
21. Müller T, Arbeiter K, Aufricht C (2002) Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. *Curr Opin Urol* 12:479–84 <https://doi.org/10.1097/00042307-200211000-00006>
22. Peters H, Weitzel D, Humburg C, Dinkel E, Blum M (1986) Sonographische bestimmung des normalen nierenvolumens bei neugeborenen und säuglingen [Sonographic determination of the normal kidney volume in newborn infants and infants] *Ultraschall Med* 7:25–9 <https://doi.org/10.1055/s-2007-1011719>
23. Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, et al (1984) Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA* 252:650–2 <https://doi.org/10.1001/jama.252.5.650>
24. Veenboer PW, Bosch JL, van Asbeck FW, de Kort LM (2012) Upper and lower urinary tract outcomes in adult myelomeningocele patients: a systematic review. *PLoS One* 7:e48399 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048399>
25. Pruitt LJ (2012) Living with spina bifida: a historical perspective. *Pediatrics* 130:181–3 <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2935>

26. Routh JC, Cheng EY, Austin JC, et al (2016) Design and methodological considerations of the Centers for Disease Control and Prevention urologic and renal protocol for the newborn and young child with spina bifida. *J Urol* 196:1728–34 <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.07.081>
27. Churchill BM, Gilmour RF, Williot P (1987) Urodynamics. *Pediatr Clin North Am* 34:1133–57 [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)36323-4](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)36323-4)
28. Stein R, Bogaert G, Dogan HS, et al (2020) EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I: diagnostics and conservative treatment. *Neurourol Urodyn* 39:45–57 <https://doi.org/10.1002/nau.24211>
29. Leung VY, Chu WC, Yeung CK, et al (2007) Nomograms of total renal volume, urinary bladder volume and bladder wall thickness index in 3,376 children with a normal urinary tract. *Pediatr Radiol* 37:181–8 <https://doi.org/10.1007/s00247-006-0376-y>
30. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, Kasuga K, Kotsuji F, Mayumi M (1999) Voiding function study with ultrasound in male and female neonates. *Kidney Int* 55:1920–6 <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00416.x>
31. Yeung CK, Sreedhar B, Leung YF, Sit KY (2007) Correlation between ultrasonographic bladder measurements and urodynamic findings in children with recurrent urinary tract infection. *BJU Int* 99:651–5 <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06580.x>
32. Schroeder R, de Mooij K, Groen L, et al (2017) Static and dynamic ultrasound imaging to visualize the bladder, bladder neck, urethra, and pelvic floor in children with daytime incontinence. *Front Pediatr* 5:247 <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00247>

TABLES

Table 1. Demographic and clinical characteristics of newborns with myelomeningocele and healthy controls.

Variables	MMC (n = 41)	Controls (n = 45)	<i>P</i> -value
Age at time of study (days)	24.9 ± 13.8	32.9 ± 17.5	0.06
Weight at time of study (g)	3020.5 ± 632.6	3815.4 ± 865.6	<0.01*
Sex (males) (n, %)	23 (56%)	33 (73%)	0.09
Use of antibiotics	25 (61%)	0	<0.01*
Urinary catheterization	22 (54%)	0	<0.01*
Vesicoureteral reflux	9 (20%)	0	<0.01*

Data are presented as mean ± standard deviation or as absolute number (%). An asterisk indicates statistical significance ($P < 0.05$). MMC, myelomeningocele.

Table 2. Bladder wall thickness and urodynamic parameters in patients with myelomeningocele (MMC) and healthy controls.

Parameters	MMC (n=41)	Controls (n=45)	<i>P</i> -value*	Adjusted <i>P</i> -value**
	Median (IQR)	Median (IQR)		
BWT (mm)	2.8 (2.35 - 3.35)	3.5 (3.0 - 3.8)	<0.01	0.04
MBC (mL)	18.6 (13.15 - 29.20)	24.0 (19.5 - 28.0)	0.02	0.63
MBC/EBC (mL)	0.48 (0.36 - 0.69)	0.63 (0.5 - 0.71)	0.03	0.63
RUV (mL)	7.0 (1.95 - 11.65)	0.8 (0.10 - 1.70)	< 0.01	< 0.01
RUV/MBC	0.37 (0.12 - 0.45)	0.031 (0.002 - 0.074)	<0.01	< 0.01

Data are presented as median and interquartile range (Percentile 25 - Percentile 75). IQR: interquartile range; BWT: bladder wall thickness; EBC: expected bladder capacity; MBC: maximum bladder capacity; MMC: myelomeningocele; RUV: residual urine volume. *Mann-Whitney Test. **Analysis of covariance (ANCOVA) after using weight (g) as a covariate. Data are expressed as the median and interquartile range of the mean.

FIGURES

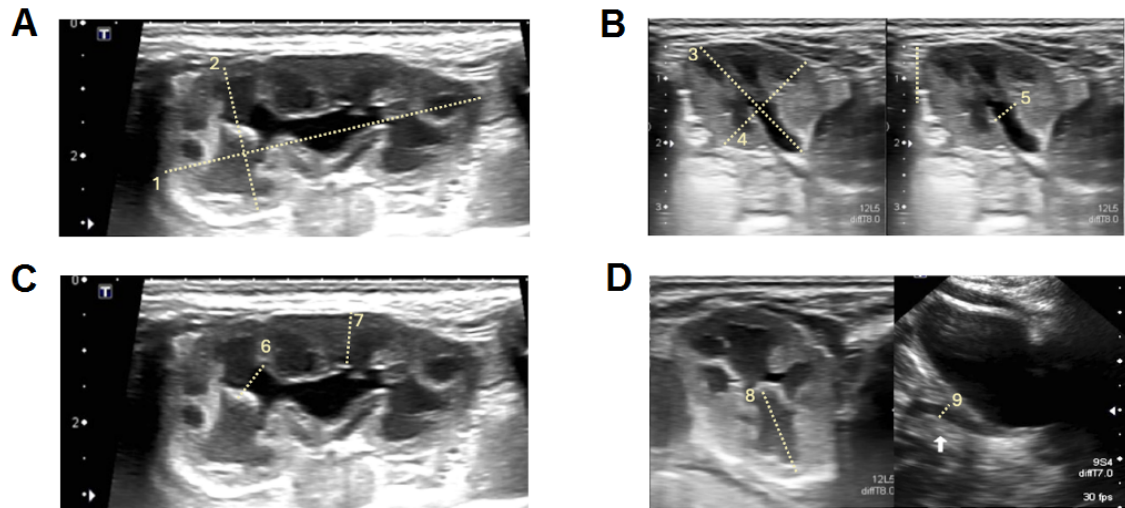


Figure 1 Morphological ultrasound measurements of the kidney and ureter from a 17-day-old female patient. (A) Longitudinal [1] and anteroposterior [2] kidney measurements obtained in the longitudinal plane. (B) Transverse [3] and anteroposterior [4] kidney diameters obtained in the transverse plane, with the transverse diameter measured at the level of the renal pelvis and the anteroposterior diameter measured perpendicular to it; the anteroposterior diameter of the renal pelvis is measured in the transverse plane of the kidney [5]. (C) Linear measurements of the central calyx length [6] and minimum corticomedullary thickness [7], both obtained in the longitudinal plane. (D) Maximum corticomedullary thickness of the kidney measured in the transverse plane [8] and longitudinal image of the distal ureter (arrow) showing measurement of its maximum diameter [9].

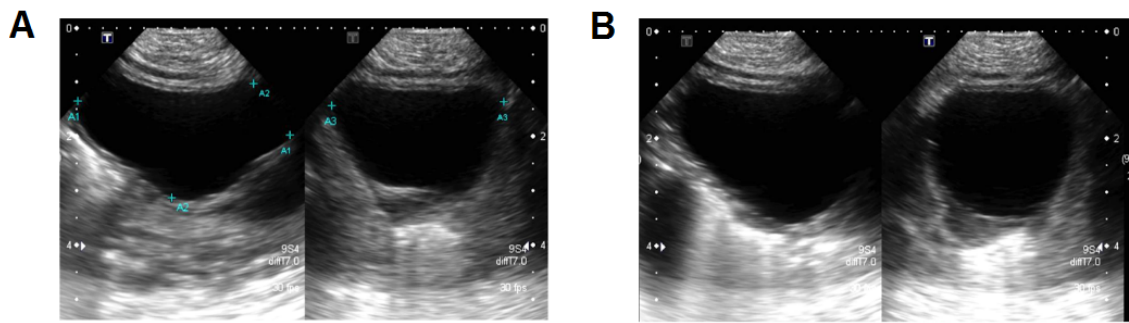


Figure 2 Ultrasound images of a female patient with myelomeningocele at 14 days of life. (A) Longitudinal (left) and transverse (right) ultrasound images of the bladder with a relaxed detrusor. (B) Longitudinal (left) and transverse (right) ultrasound images of the bladder showing a contracted detrusor, characterized by a change in the bladder shape from quadrangular to rounded and a slightly irregular appearance of the wall.

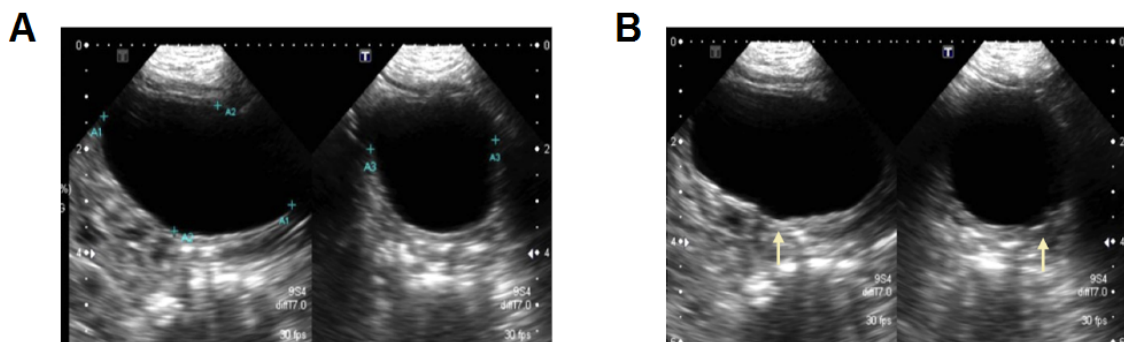


Figure 3 Ultrasound images of a female patient with myelomeningocele at 23 days of life. (A) Longitudinal (left) and transverse (right) ultrasound images of the bladder with a relaxed detrusor. (B) Longitudinal (left) and transverse (right) ultrasound images of the bladder showing a contracted detrusor, with filling of subtle posterior bladder wall pseudodiverticula (arrows).

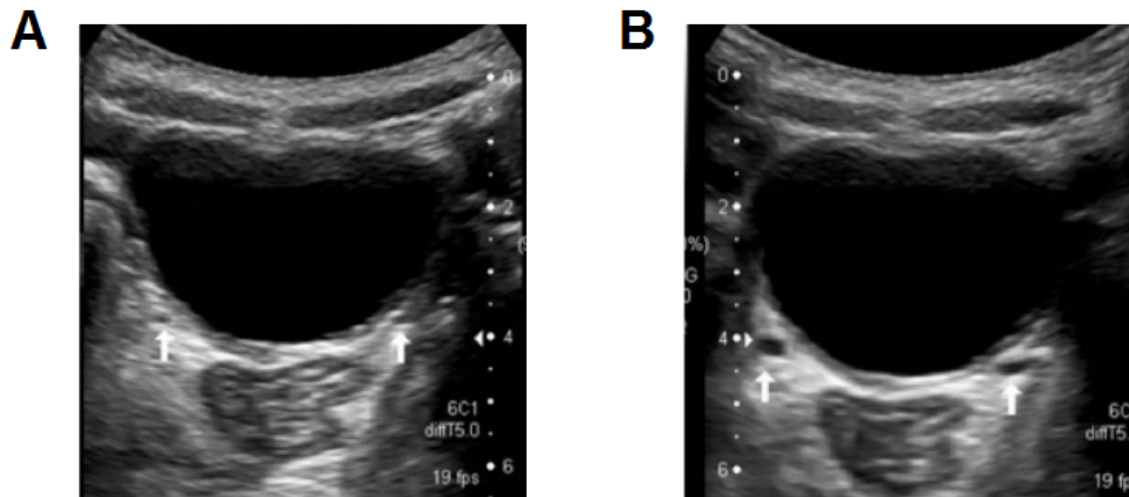


Figure 4 Transverse ultrasound images of the bladder from a 30-day-old male patient, illustrating the ureters (arrows) during (A) detrusor relaxation and (B) detrusor contraction, showing reduced emptying and increased caliber.

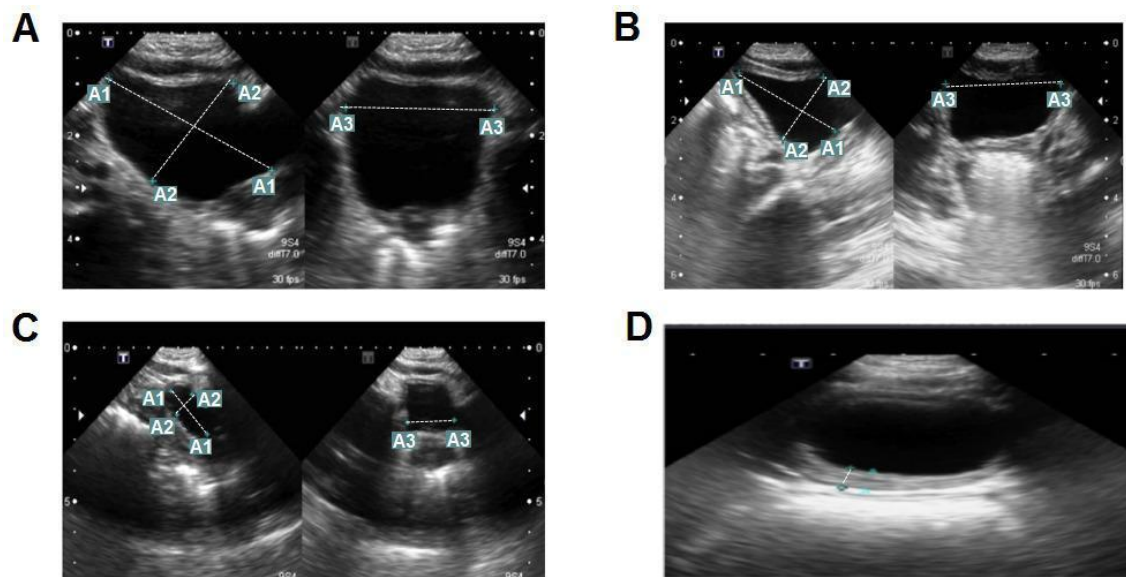


Figure 5 Standardized ultrasound measurements of the bladder from a 14-day-old female patient. (A) Longitudinal (A1), anteroposterior (A2), and transverse (A3) bladder measurements used to calculate bladder capacity. The longitudinal measurement is obtained from the bladder floor, and the anteroposterior measurement is taken perpendicular to it. (B) Measurement of post-leak residual urine volume, obtained immediately after urinary leakage.

(C) Measurement of post-void residual urine volume. (D) Linear measurement of the maximum bladder wall thickness, obtained after voiding.

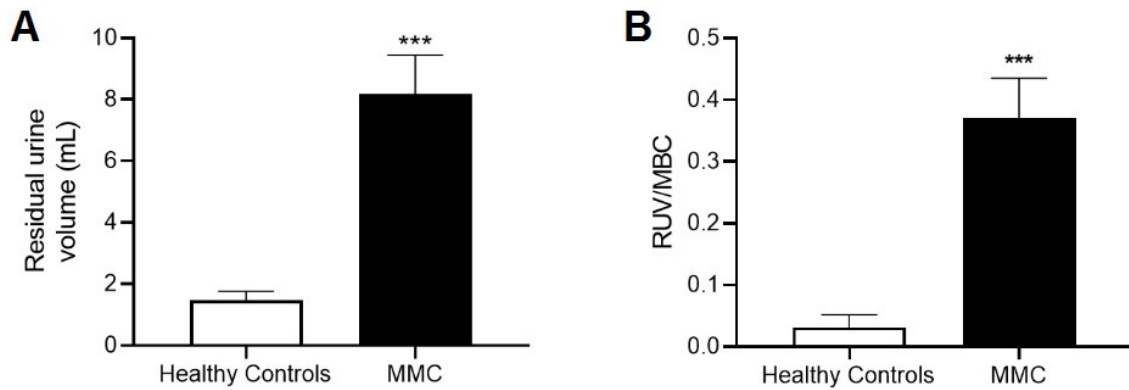


Fig. 6 Comparisons of residual urine volume (mL, A) and the ratio between post-void bladder residue and maximum bladder capacity (B) measured by dynamic ultrasound in patients with myelomeningocele (n=41, 56% males, 24.9 ± 13.8 days of life) and healthy controls (n=45, 73% males, 32.9 ± 17.5 days of life). Mann-Whitney Test. Data expressed as median and 95% CI. MBC: maximum bladder capacity; MMC: myelomeningocele; RUV: residual urine volume.

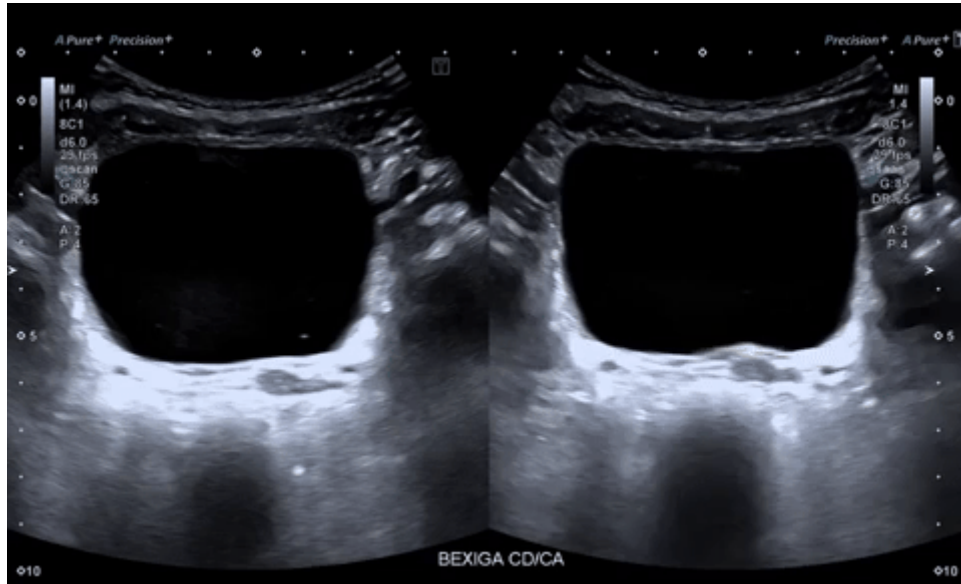
*** $P < 0.01$.

Online Resource 1. Ultrasound Data Dictionary: Definitions, Measurement Methods, and Reference Values.

Ultrasound Variable	Measurement Method	Reference Values
Renal volume Total volume of each kidney, including cortex and medulla	Images were obtained with the infant in the prone position, and the transducer was placed on the dorsal surface. Renal volume was calculated using the ellipsoid formula: longitudinal (L) $\times$ transverse (T) $\times$ anteroposterior (AP) $\times$ 0.523, where L was measured in the longitudinal plane and T in the transverse plane. The AP diameter was defined as the mean of the AP measurements obtained from both longitudinal and transverse scans of each kidney	Reference ranges according to body weight [24]: 2.0–3.0 kg: 4.0–14.0 cm ³ 3.0–4.0 kg: 5.5–13.5 cm ³ 4.0–5.0 kg: 7.0–15.0 cm ³
Parenchymal thickness Thickness is defined as the variation between the minimum (smallest) and maximum (largest) corticomedullary measurements.	Linear measurement of the minimum corticomedullary thickness (smaller parenchyma) in the longitudinal axis and the maximum corticomedullary thickness (greater parenchyma) in the transverse axis	Not available for neonates and young infants
Parenchymal appearance Assessment of echogenicity and corticomedullary differentiation.	Qualitative assessment during scanning	Cortical echogenicity similar to that of the liver or spleen; well-defined corticomedullary differentiation
Pelvis diameter Anteroposterior diameter of the renal pelvis	Measured in transverse view at maximal distension	<10 mm [20]
Ureteral diameter Maximum ureteral diameter	Measured in the longitudinal plane, at the most dilated segment identified in the distal portion.	Not available for neonates and young infants
Calyceal dilation	Measurement of the largest diameter of the	No visible dilation

Presence of dilated central or peripheral calyces	central or peripheral calyx in longitudinal or transverse planes.	
Bladder wall thickness Wall thickness measured on the longitudinal view with a full bladder	Linear measurement of the maximum bladder wall thickness observed in the longitudinal or transverse plane, obtained at the lowest bladder volume recorded.	Not available for neonates and young infants
Bladder capacity Capacity is estimated by the volume of urine within the bladder.	Calculated using the ellipsoid formula: $\text{longitudinal (L)} \times \text{transverse (T)} \times \text{anteroposterior (AP)} \times 0.523$	Expected bladder capacity in mL = $38 + 2,5 \times \text{age (in months)}$ [18]
Detrusor activity Presence of detrusor muscle contractions during the bladder filling phase.	Alteration in bladder morphology characterized by increased anteroposterior diameter, reduced longitudinal diameter, and serrated wall contour, in the context of normal or reduced estimated bladder capacity.	Not expected in a healthy bladder
Urinary sphincter incompetence Impaired ability of the sphincter to maintain closure pressure, resulting in ineffective continence control during bladder filling or physical stress.	Urinary leakage at rest or during exertion, in the absence of detrusor contractions and in the context of normal or reduced estimated bladder capacity.	Not expected in a healthy bladder
Residual urine volume Volume of urine remaining in the bladder at the end of the voiding phase, indicating incomplete bladder emptying.	Measurement of the urine volume observed in the bladder immediately after urinary leakage or voiding. Calculated using the ellipsoid formula: $\text{longitudinal (L)} \times \text{transverse (T)} \times \text{anteroposterior (AP)} \times 0.523$	Clinically significant if greater than 5 mL in at least two separate episodes of voiding or urinary leakage [18].

Online Resource 2. Representative dynamic ultrasound video illustrating detrusor contraction in a female patient, 61 days old. Transverse bladder images show the transition from a relaxed detrusor (right), with a quadrangular shape and smooth wall, to a contracted detrusor (left), characterized by a rounded contour and mildly irregular bladder wall.



Online Resource 3. Measurements of morphological parameters in patients with myelomeningocele (n = 41).

Parameters	Mean	5th percentile	95th percentile
Volume of right kidney (cm ³)	12.24 ± 2.80	11.36	13.13
Smaller parenchyma of right kidney (mm)	6.44 ± 0.43	6.30	6.58
Greater parenchyma of right kidney (mm)	13.66 ± 1.16	13.29	14.02
Renal pelvis of right kidney (mm)	3.86 ± 1.44	3.40	4.31
Central calyces of right kidney (mm)	2.22 ± 2.16	1.54	2.91
Peripheral calyces of right kidney (mm)	0.45 ± 1.14	0.09	0.81
Distal ureter of right kidney (mm)	2.67 ± 0.50	2.51	2.83
Volume of left kidney (cm ³)	12.02 ± 2.82	11.13	12.91
Smaller parenchyma of left kidney (mm)	6.39 ± 0.35	6.28	6.50
Greater parenchyma of left kidney (mm)	13.34 ± 1.87	12.75	13.93
Renal pelvis of left kidney (mm)	3.87 ± 1.64	3.35	4.39
Central calyces of left kidney (mm)	2.13 ± 1.82	1.56	2.71
Peripheral calyces of left kidney (mm)	0.18 ± 0.83	0.00	0.44
Distal ureter of left kidney (mm)	2.77 ± 0.57	2.59	2.95

IV.IV Artigo 2

PRENATAL VERSUS POSTNATAL REPAIR OF MYELOMENINGOCELE: SHORT-TERM URODYNAMIC OUTCOMES ASSESSED USING DYNAMIC ULTRASOUND

SUMMARY

Introduction/Background: Myelomeningocele (MMC) is a frequent congenital malformation often associated with neurogenic bladder. Although prenatal repair has shown neurological benefits over postnatal repair, its impact on early bladder function remains unclear. Dynamic ultrasound (DUS) offers a promising non-invasive approach for early urodynamic evaluation.

Objective: This study aimed to compare short-term urodynamic outcomes in newborns who underwent prenatal versus postnatal MMC repair, using DUS.

Study design: This prospective cohort study included newborns with MMC who underwent either prenatal or postnatal repair, and healthy controls, between February 2021 and February 2024 at a quaternary center. DUS was performed between 10 and 90 days of life, assessing bladder wall thickness, maximum bladder capacity (MBC), residual urine volume (RUV), detrusor activity, sphincter competence, and intravesical pressure.

Results: Forty-one MMC patients (15 prenatal, 26 postnatal) and 52 healthy controls were evaluated. Compared to controls, MMC patients had significantly lower MBC ($p < 0.001$) and higher RUV ($p = 0.001$). Within the MMC group, prenatal repair was associated with lower MBC (15.03 ± 9.07 vs. 25.85 ± 14.63 mL; $p = 0.006$), but also significantly lower RUV (3.49 ± 3.57 vs. 10.87 ± 8.83 mL; $p = 0.001$) and RUV/MBC ratio (0.20 ± 0.16 vs. 0.39 ± 0.19 ; $p = 0.003$), suggesting improved bladder emptying. No significant differences were observed between surgical groups in detrusor or sphincter function.

Discussion: DUS evaluated short-term urodynamic outcomes in newborns and infants with MMC undergoing prenatal or postnatal repair. Compared to healthy controls, the MMC group showed significantly lower MBC and higher RUV, suggesting early impairment in bladder storage and emptying. However, patients submitted to prenatal repair had better bladder emptying than in case of post-natal surgery. The limitations of the study were observational design, limited sample size, and short-term follow-up.

Conclusion: Prenatal repair may favor early bladder emptying efficiency. DUS is a valuable tool for early assessment of neurogenic bladder and may guide individualized management after fetal surgery. Future studies with larger cohorts and longer follow-up are essential to validate our findings.

Keywords: Myelomeningocele; Neurogenic bladder; Spinal dysraphism; Prenatal repair; Postnatal repair; Dynamic ultrasound.

INTRODUCTION

Myelomeningocele (MMC) constitutes a congenital defect of the central nervous system characterized by the herniation of the meninges and spinal cord, leading to neurological, orthopedic, and urological complications, notably neurogenic bladder dysfunction [1–3]. Its estimated birth prevalence in the United States is approximately 1 among 2858 live births [4]. Most affected infants exhibit impaired bladder and sphincter innervation, with long-term risks, including urinary incontinence, recurrent infections, and chronic kidney disease [5, 6].

Standard management includes postnatal surgical closure and multidisciplinary care [7]. However, the Management of Myelomeningocele Study (MOMS) trial showed that prenatal repair improves motor and cognitive outcomes, reduces hindbrain herniation, and decreases the

need for cerebrospinal fluid shunting [8]. Although the original MOMS publication did not include urological outcomes, follow-up studies revealed reduced bladder trabeculation and a more closed bladder neck in those who underwent fetal surgery [9]. Further analysis showed higher rates of spontaneous voiding and reduced catheterization requirements at school age in the prenatal group [10].

Accurate early identification of bladder dysfunction is crucial, but standard urodynamic studies are invasive and lack normative values for neonates [11, 12]. Dynamic ultrasound (DUS) offers a non-invasive, reproducible alternative with high sensitivity and specificity for detecting lower urinary tract abnormalities in children with MMC [11, 13]. Given its advantages, DUS may be valuable for early post-surgical monitoring of neurogenic bladder in MMC patients.

Therefore, this study aimed to evaluate short-term urodynamic outcomes in newborns with MMC following prenatal versus postnatal repair using DUS during the first months of life.

MATERIALS AND METHODS

Study design and Setting

This is a prospective, dual-cohort study with an external control group, in which DUS examinations were performed in neonates or babies with less than 90 days who underwent either prenatal or postnatal surgical repair of MMC, for comparative analysis of short-term urodynamic outcomes. Additionally, healthy neonates or babies with less than 90 days who underwent DUS was included as a control group for reference.

This study was conducted at the Clinics Hospital of the Federal University of Minas Gerais, Brazil, between February 2021 and February 2025. Our Institutional Review Board Ethics Committee approved the study under the protocol 3.720.302. Informed consent was

obtained from the parents or legal guardians of the neonates or babies, and all patients and controls were examined with the assistance and cooperation of their parents. This manuscript follows the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) [14].

Participants

All patients who underwent prenatal or postnatal MMC repair and were admitted to the Neonatal Unit during the study period were included. Exclusion criteria were the presence of other congenital anomalies involving the lower urinary tract, as well as the absence of informed consent for participation in the study.

Prenatal closure of MMC was performed using the open fetal surgery technique via hysterotomy [15], with inclusion and exclusion criteria established in accordance with the MOMS study protocol [8]. The only additional exclusion criterion for prenatal surgery was the presence of hydrocephaly in fetal nuclear resonance.

Data Collection and Follow-up Procedures

The first phase of the study consisted of collecting medical histories to obtain predictive variables. These included anthropometric data, type of MMC repair (prenatal or postnatal), neurological level of the lesion, urinary patterns as reported by the parents, use of medications, practice of clean intermittent catheterization, and history of urinary tract infection. The diagnosis of vesicoureteral reflux (VUR) was established by voiding cystourethrography, performed in accordance with the institutional protocol for MMC management.

For the collection of outcome variables, all newborns were prospectively scheduled to undergo DUS during the second phase of the study, between 10 and 90 days of life, following the institutional protocol for MMC management. A single specialist researcher who was blinded to the surgical technique used for MMC repair conducted DUS. The procedure followed a protocol based on previous studies and adhered to the standards, criteria, and

terminology established by the International Children's Continence Society (ICCS) [11–13, 16, 17]. Each examination lasted approximately 40 minutes.

Additionally, DUS examinations from healthy neonates and infants aged 10 to 90 days, who had no evidence of MMC, neurogenic bladder, congenital anomalies of the kidney and urinary tract, or active urinary tract infection, performed between February 2021 and February 2025, were included as a control group for comparisons.

During data collection, efforts were made to minimize losses and to identify and control potential confounding variables, such as the presence of an active urinary tract infection at the time of DUS. In these cases, the examination was postponed until the resolution of the infection.

DUS Technique

DUS was performed with a TUS-A400 Aplio 400 or Aplio MX (SSA-780A) instrument (Toshiba, Japan), equipped with multifrequency transducers convex (3.7 to 7.6 MHz), linear (8.0 to 12.0 MHz), high-frequency electronic linear (13.0 to 18.0 MHz), and neonatal sector (7.0 to 9.0 MHz). The images obtained were converted to DICOM format and transmitted to the institution's storage server.

For the assessment of urodynamic parameters, the bladder filling phase was analyzed. Detrusor activity was defined as the presence of involuntary detrusor contractions, identified by simultaneous alteration of the bladder shape and wall appearance, including increase in the anteroposterior diameter, decrease in the longitudinal diameter, and serrated pattern of the wall. The occurrence of bladder neck opening and urine leakage during the bladder filling phase was observed to assess their association with physical efforts, including the Valsalva maneuver, coughing, sneezing, or crying, as well as with the presence or absence of detrusor contractions. In newborns and infants until 90 days, urine leakage at rest or associated with exertion, in the

absence of detrusor contraction, with a reduced or normal estimated bladder capacity, indicates urinary sphincter incompetence [13].

The concluding stage of the examination involved determining the maximum bladder capacity (MBC) and the residual urine volume (RUV). MBC was defined as the volume present in the bladder immediately prior to spontaneous voiding or to the occurrence of urinary leakage. MBC was compared to the expected bladder capacity (EBC) for age, which was evaluated using the formula: $EBC \text{ in mL} = 38 + (2,5 \times \text{age, in months})$ [18]. RUV was assessed by measuring the bladder immediately after urinary leakage or voiding, and was considered clinically significant when exceeded 5 mL in at least two separate voiding episodes or in case of urinary leakage events [18].

In DUS, bladder pressure is assessed qualitatively. Indicative findings of increased bladder pressure include urinary leakage, filling of pseudodiverticula, reduction in ureteral emptying, and changes in the pelvicalyceal system during detrusor contractions. The identification of detrusor contractions without urine leakage or with minimal leakage, combined with changes in bladder wall thickness and appearance, bladder neck opening, and/or the filling of pseudodiverticula, suggests urinary flow obstruction due to vesicosphincteric dysfunction [13].

Patients who underwent prenatal or postnatal MMC closure were assigned to two groups for the analysis of potential associations between predictive variables and urodynamic outcomes. These outcomes were then compared with parameters obtained from DUS examinations performed in healthy neonates and infants during the same period.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using GraphPad Prism 8.4.3 (GraphPad Software, San Diego, CA, United States) and SPSS Statistics 28.0 (IBM® SPSS Statistics, United States). Shapiro-Wilk test was applied to assess the normal distribution of the data. Continuous

variables were compared between the prenatal and postnatal repair groups using either the Mann-Whitney U test or the unpaired Student's t-test, according to data distribution. Categorical (binary) variables were compared using Fisher's exact test or the chi-square test. Statistical significance was defined as a p-value < 0.05 . Correlations between variables were calculated using the Spearman or Pearson coefficient, depending on the distribution. When the study sample was subdivided into three categories (prenatal surgery, postnatal surgery, and control group), comparisons were made by analysis of variance (ANOVA) or by the Kruskal-Wallis test.

To assess interrater reliability between two observers evaluating urodynamic parameters, we analyzed data from 7 subjects independently assessed by both raters. For continuous variables, interrater agreement was assessed using the intraclass correlation coefficient (ICC), calculated using a two-way random-effects model with absolute agreement. For categorical variables, Cohen's kappa was used to assess interrater agreement, with weighted kappa (squared weights) applied to ordinal data. All analyses were performed in R (version 4.4.1) using the packages *irr*, *psych*, *DescTools*, and *irrNA*.

RESULTS

General characteristics

A total of 41 patients with MMC were included in this study. The mean gestational age was 37.01 ± 2.24 weeks and, at the time of DUS, the mean age was 24.93 ± 13.80 days. Most patients with MMC were males ($n = 23$; 56.1%), and clean intermittent catheterization had been initiated in 22 newborns (53.7%). Regarding the MMC correction technique, 15 patients (36.6%) underwent prenatal repair, while 26 patients (63.4%) were submitted to postnatal surgery. The baseline clinical characteristics of the patients are provided in Table 1. Significant

differences were observed between the prenatal and postnatal surgery groups regarding gestational age and weight at the time of the examination. When compared to healthy controls, patients with MMC also showed significant differences in chronological age and weight at the time of DUS evaluation.

The analysis of the relationship between the neurological level of the lesion and the type of surgical repair revealed no statistically significant difference between groups. The median levels of the lesion corresponded to L3 with an interquartile range (IQR) of 3.0 in the prenatal surgery group versus L3 with an IQR of 1.75 in the postnatal group ($p = 0.903$).

Urodynamic parameters

Concerning urodynamic parameters, individuals with MMC presented reduced bladder wall thickness ($p = 0.013$), lower MBC ($p < 0.001$), and increased RUV ($p = 0.001$) compared to healthy controls. Involuntary detrusor contractions were detected in 31 (75.6%) of MMC patients, and urine leakage during exertion was noted in 39 (95%). Signs of elevated bladder pressure were identified in 24 (58.5%), while only 4 (9.8%) showed indications of detrusor-sphincter dysfunction. None of these urodynamic alterations were observed in the control group.

Tables 2 and 3 show the comparison of urodynamic parameters in patients with MMC who underwent prenatal surgery ($n = 15$) versus those submitted to postnatal repair ($n = 26$). Patients who underwent fetal surgery had significantly lower MBC, as well as lower post-void RUV (Table 2). Additionally, the ratio between RUV and MBC (RUV/MBC), which reflects the proportion of retained urine relative to bladder capacity, was significantly lower in the prenatal repair group (Table 2). As shown in Table 3, no significant differences were found regarding the presence of detrusor activity ($p = 0.797$), sphincter incompetence ($p = 0.271$), signs of increased vesical pressure ($p = 0.607$), and indications of detrusor sphincter dysfunction ($p = 0.110$).

Interestingly, when compared to healthy controls, patients who underwent postnatal surgery exhibited a similar MBC, whereas those submitted to prenatal repair had a significantly lower MBC (Figure 1A). However, despite the reduced bladder capacity, the RUV in the prenatal repair group was similar to that observed in healthy controls. In contrast, patients who underwent postnatal repair showed significantly higher values of RUV (Figure 1B).

The analysis of the ratio between MBC and EBC for age (MBC/EBC) showed that patients with MMC had significantly lower mean value (0.58 ± 0.36) compared to healthy controls (0.64 ± 0.20 ; $p = 0.033$). In addition, patients who underwent prenatal surgery had significantly lower MBC/EBC ratio when compared to those submitted to postnatal repair (0.39 ± 0.24 vs. 0.67 ± 0.38 , $p = 0.010$). No statistical differences were detected in MBC/EBC between patients submitted to postnatal repair and healthy controls.

Although the difference did not reach statistical significance, VUR was observed in only one patient (6.6%) who underwent prenatal repair (bilateral, grade IV), compared to seven patients (26.9%) in the postnatal repair group (varying in laterality and severity; $p = 0.115$). No cases of VUR were identified in healthy controls.

Interrater reliability

Interrater reliability for the continuous variables indicated very high agreement. The ICC was 0.990 for MBC and 0.948 for RUV. For categorical variables, detrusor activity and sphincter incompetence showed perfect agreement, with Cohen's kappa values of 1.00 ($z = 2.65$; $p = 0.008$ for both). Vesicosphincteric dysfunction was not evaluated due to the absence of variability in ratings. Increased intravesical pressure showed substantial, although not statistically significant, agreement rates, with a kappa of 0.696 ($z = 1.93$; $p = 0.053$).

DISCUSSION

This prospective study used DUS to evaluate short-term urodynamic outcomes in newborns and infants with MMC undergoing prenatal or postnatal repair. Compared to healthy controls, the MMC group showed significantly lower MBC and higher RUV, suggesting early impairment in bladder storage and emptying. Additionally, involuntary detrusor contractions were present in 75.6% of MMC cases, urine leakage during exertion in 95%, and signs suggestive of elevated intravesical pressure in over half of the patients. These findings were absent in the control group, reinforcing the utility of DUS in identifying early functional abnormalities in patients with MMC [5–7, 16].

Significant differences were observed between the two surgical groups. Patients who underwent prenatal repair exhibited lower MBC, both in absolute volume and relative to expected capacity for age, and reduced RUV, in milliliters and as a proportion of bladder capacity. Compared to healthy controls, this reduced MBC in MMC patients may result from anthropometric differences and urinary sphincter incompetence, with stress-related leakage possibly preventing full bladder filling. No significant differences in sphincter incompetence were found between the surgical groups, but gestational age and body weight were significantly lower in the prenatal group at the time of DUS evaluation. Thus, the lower MBC in the prenatal group may also reflect constitutional factors, as these patients had lower weight for age at the time of the exam.

Interestingly, although patients of the prenatal repair group had smaller bladder volumes, their post-void residual volumes were similar to healthy controls and lower than those who underwent postnatal repair, suggesting a more efficient bladder emptying mechanism in the prenatal group. These findings may help guide decisions regarding the optimal timing for initiating clean intermittent catheterization following fetal surgery.

No statistically significant differences were found between prenatal and postnatal groups regarding detrusor activity, sphincter incompetence, intravesical pressure, or

vesicosphincteric dysfunction, suggesting that surgical timing may not influence these parameters in the short term. However, from a clinical perspective, the trends observed, particularly concerning increased intravesical pressure, may be relevant. The absence of significance could be due to the limited sample size. Notably, none of these abnormalities were present in the control group, supporting the hypothesis that such dysfunctions may develop early in MMC patients and be detectable by DUS.

This study underscores the importance of evaluating lower urinary tract function in patients with MMC, given its potential impact on both urological outcomes and quality of life [9, 10]. Involuntary detrusor contractions, particularly when associated with elevated bladder pressure, vesicosphincteric dysfunction, and VUR, can impair bladder storage, leading to detrusor hypertrophy, diverticula, and reduced compliance [5, 19]. These changes not only endanger the upper urinary tract but are often associated with urine leakage, whether from detrusor overactivity or stress-related mechanisms, potentially affecting psychosocial development [13]. Thus, incorporating DUS into early diagnostic protocols is highly relevant, as shown by Filgueiras et al. [13], highlighting the value in detecting bladder dysfunction. DUS, as a non-invasive tool, offers practical advantages over traditional urodynamic studies, especially in neonates and young infants [11,13]. To our knowledge, this study is the first to apply DUS for assessing early urodynamic outcomes following fetal MMC repair, showing its potential for guiding early interventions and personalized follow-up.

Our results are consistent with previous studies reporting differences in outcomes between prenatal and postnatal repair of MMC [2, 8–10, 15]. As in the MOMS trial [8], prenatal repair was associated with lower gestational age and increased prematurity risk, but its impact on bladder function remains less defined [9, 10]. Importantly, no significant differences were found between groups regarding the neurological level of the lesion, making unlikely that

this factor influenced the outcomes. Moreover, this finding aligns with the literature evidence that the anatomical level of the lesion does not reliably predict the severity of dysfunction [20].

Our study has limitations. The observational design is susceptible to confounding factors, although efforts were made to minimize bias through careful participant selection and standardized data collection. The sample size was limited, which may have reduced the statistical power to detect differences in categorical outcomes. The short follow-up period restricted our ability to assess long-term bladder outcomes. Nevertheless, given the early termination of the MOMS trial due to prenatal repair superiority, new randomized controlled trials are unlikely, making observational designs such as ours both necessary and valuable [8].

CONCLUSION

This study found that prenatal repair of MMC is associated with specific early urodynamic benefits, including reduced post-void RUV and potentially improved bladder emptying efficiency. Despite the lower bladder capacity observed in these patients, their functional performance, particularly in comparison with healthy controls, suggests that prenatal repair may promote more favorable bladder dynamics in early life. In addition, DUS proved to be an effective, non-invasive method for early functional assessment of the lower urinary tract, capable of detecting signs of neurogenic bladder dysfunction. Its integration into routine neonatal care could support individualized management and help prevent long-term renal complications. It should be mentioned that, even if prenatal surgery seems to have short-term advantages in urodynamic outcomes, clinical decisions should remain individualized and consider the full clinical context. Future studies with larger cohorts and longer follow-up are essential to validate these findings and better understand the long-term implications of surgical timing on bladder function in children with MMC.

REFERENCES

- [1] Adzick NS. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(1):9-14. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.05.002>.
- [2] Adzick NS. Fetal surgery for myelomeningocele: trials and tribulations. Isabella Forshall Lecture. *J Pediatr Surg.* 2012;47(2):273-81. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jpedsurg.2011.11.021>.
- [3] Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet.* 2004;364(9448):1885-95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17445-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17445-X).
- [4] Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(12):1008-16. <https://doi.org/10.1002/bdra.20735>.
- [5] Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA.* 1984;252(5):650-2. <https://doi.org/10.1001/jama.1984.03350050038023>
- [6] Veenboer PW, Bosch JL, van Asbeck FW, de Kort LM. Upper and lower urinary tract outcomes in adult myelomeningocele patients: a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(10):e48399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048399>.
- [7] Pruitt LJ. Living with spina bifida: a historical perspective. *Pediatrics.* 2012;130(2):181-3. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2935>.
- [8] Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364(11):993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014379>.

- [9] Brock JW 3rd, Carr MC, Adzick NS, et al. Bladder function after fetal surgery for myelomeningocele. *Pediatrics*. 2015;136(4):e906-13. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2114>.
- [10] Brock JW 3rd, Thomas JC, Baskin LS, et al. Effect of Prenatal repair of myelomeningocele on urological outcomes at school age. *J Urol*. 2019;202(4):812-18. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000334>.
- [11] Bortolini T, Lucena IRS, da Silva Batezini NS, et al. Can dynamic ultrasonography replace urodynamics in the follow-up of patients with myelomeningocele? A prospective concurrent study. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(1):278-84. <https://doi.org/10.1002/nau.23846>.
- [12] Bauer SB, Nijman RJ, Drzewiecki BA, Sillen U, Hoebeke P; International Children's Continence Society Standardization Subcommittee. International Children's Continence Society standardization report on urodynamic studies of the lower urinary tract in children. *Neurourol Urodyn*. 2015;34(7):640-7. <https://doi.org/10.1002/nau.22783>.
- [13] Filgueiras MF, Lima EM, Sanchez TM, Goulart EM, Menezes AC, Pires CR. Bladder dysfunction: diagnosis with dynamic US. *Radiology*. 2003;227(2):340-4. <https://doi.org/10.1148/radiol.2272011872>.
- [14] von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61602-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61602-X).
- [15] Adzick NS, Sutton LN, Crombleholme TM, Flake AW. Successful fetal surgery for spina bifida. *Lancet*. 1998;352(9141):1675-6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)00070-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)00070-1).
- [16] Routh JC, Cheng EY, Austin JC, et al. Design and Methodological Considerations of the Centers for Disease Control and Prevention Urologic and Renal Protocol for the Newborn and

Young Child with Spina Bifida. J Urol. 2016;196(6):1728-34.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.07.081>.

[17] Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. Neurourol Urodyn. 2016;35(4):471-81.
<https://doi.org/10.1002/nau.22751>.

[18] Holmdahl G, Hanson E, Hanson M, Hellström AL, Hjälmås K, Sillén U. Four-hour voiding observation in healthy infants. J Urol. 1996;156(5):1809-12.
[https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)65543-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65543-5).

[19] Churchill BM, Gilmour RF, Williot P. Urodynamics. Pediatr Clin North Am. 1987;34(5):1133-57. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)36323-4](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)36323-4).

[20] Stein R, Bogaert G, Dogan HS, et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. Neurourol Urodyn. 2020;39(1):45-57. <https://doi.org/10.1002/nau.24211>.

TABLES AND FIGURES

Table 1. Demographic and clinical characteristics of newborns with myelomeningocele submitted to postnatal or prenatal repair and healthy controls.

Variables	Postnatal Repair (n = 26)	Prenatal Repair (n = 15)	p-value	Controls (n = 52)	p-value
Age (days) ^a	25.23 ± 12.85	24.40 ± 15.89	0.062	37.12 ± 20.95	0.008*
Gestational age (weeks)	37.82 ± 1.73	35.60 ± 2.37	<0.001*	NA	-
Weight (g) ^a	3255.15 ± 630.98	2613.80 ± 391.21	0.001*	3917.42 ± 72.13	<0.001*
Sex (males)	13 (50%)	10 (66.6%)	0.300	38 (73.1%)	0.129
Medicaments	15 (57.7%)	10 (66.6%)	0.570	0	<0.001*
Urinary catheterization	16 (61.5%)	6 (40%)	0.183	0	<0.001*

Data are presented as mean ± standard deviation. An asterisk indicates statistical significance ($p < 0.05$). The p-values in column 4 refer to comparisons between the postnatal and prenatal repair groups. The p-values in column 6 refer to comparisons between the myelomeningocele group (n = 41) and healthy controls (n = 52). *, $p < 0.05$; ^a, measured at the time of dynamic ultrasound; NA, not available.

Table 2. Comparison of dynamic ultrasound (DUS) parameters of the lower urinary tract between patients with myelomeningocele (n = 41) who underwent postnatal or prenatal repair.

Parameters					p-value
	Postnatal Repair		Prenatal Repair		
	Mean	SD	Mean	SD	
Bladder wall thickness (mm)	3.09	0.75	2.65	0.66	0.040*
Maximum bladder capacity (mL)	25.85	14.63	15.03	9.07	0.006*
Residual urine volume (mL)	10.87	8.83	3.49	3.57	0.001*
RUV/MBC	0.39	0.19	0.20	0.16	0.003*

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD). *, $p < 0.05$; RUV, Residual urine volume (mL); MBC, Maximum bladder capacity (mL).

Table 3. Comparison of categorical urodynamic findings between patients with myelomeningocele (MMC) who underwent postnatal or prenatal surgical repair.

Parameters	Postnatal Repair (n = 26)	Prenatal Repair (n = 15)	p-value
Detrusor muscle contractions	20 (76.9%)	11 (73.3%)	0.797
Sphincter incompetence	24 (92.3%)	15 (93.7%)	0.271
Vesicosphincteric dysfunction	4 (15.38%)	0 (0.0%)	0.110
Increased intravesical pressure	16 (61.5%)	8 (53.3%)	0.607

Data are presented as absolute numbers (%).

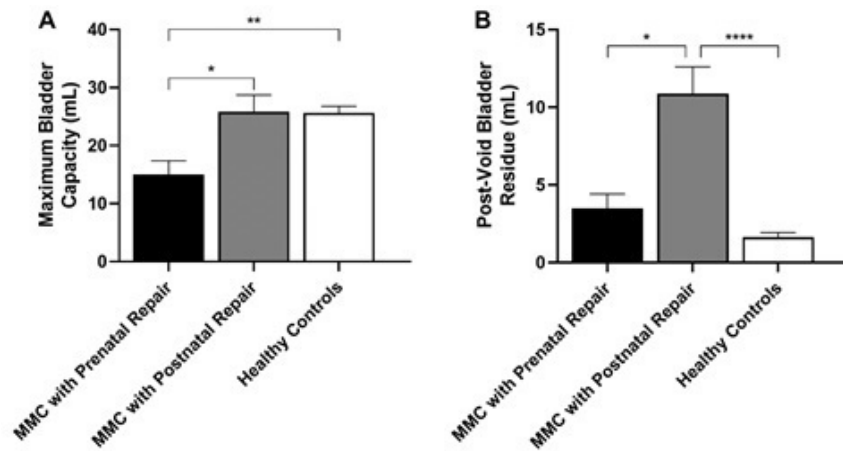


Figure 1. Comparisons of maximum bladder capacity (A) and residual urine volume (B) measured by dynamic ultrasound in patients with myelomeningocele submitted to prenatal or post-natal repair and in healthy controls. Kruskal-Wallis Test. Data expressed as mean and standard error of the mean. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; **** $p < 0.001$. MMC, myelomeningocele.

V. PROPOSTAS DE INVESTIGAÇÃO FUTURA

Os achados desta tese destacam o potencial do USD como ferramenta não invasiva para a avaliação precoce da função vesical em neonatos e lactentes com MMC, além de sugerirem possíveis diferenças nos desfechos urodinâmicos conforme o momento da correção cirúrgica. Contudo, a compreensão plena da trajetória clínica desses pacientes exige investigações com maior tempo de seguimento e coortes ampliadas. A partir disso, propõem-se as seguintes direções para estudos futuros:

1. Acompanhamento longitudinal dos pacientes avaliados nesta coorte, com reavaliações periódicas por USD. O objetivo será descrever a evolução funcional da bexiga, identificar alterações estruturais progressivas do trato urinário e avaliar a relação entre achados iniciais e desfechos urológicos e renais de longo prazo.
2. Correlação entre achados do USD e exames padrão-ouro (urodinâmica, uretrocistografia miccional e cintilografia renal), visando validar os parâmetros ultrassonográficos como marcadores confiáveis de risco urológico e função vesical.
3. Análise do impacto do manejo urológico precoce individualizado, com base nos achados do USD, sobre a necessidade futura de intervenções invasivas (como ampliação vesical, derivação urinária ou transplante renal) e sobre qualidade de vida do paciente.
4. Investigações sobre o papel do USD na avaliação de outros grupos específicos com disfunção do trato urinário inferior, como pacientes com ITU de repetição.

Estudos futuros são, portanto, necessários para aprofundar o conhecimento sobre a história natural da disfunção urinária na mielomeningocele, aperfeiçoar as estratégias de monitoramento e, sobretudo, contribuir para um cuidado mais seguro, precoce e individualizado na prática clínica

VI. CONCLUSÃO

O reparo pré-natal da mielomeningocele mostrou associação com menor volume residual pós-miccional e maior eficiência de esvaziamento vesical nos primeiros meses de vida, sugerindo benefícios funcionais precoces, embora as decisões clínicas devam ser sempre individualizadas e fundamentadas no contexto de cada paciente. Além disso, o ultrassom dinâmico de rins e vias urinárias demonstrou ser um método promissor, não invasivo, capaz de identificar precocemente disfunções vesicais, permitir o monitoramento contínuo e subsidiar um manejo clínico mais seguro e personalizado.

Ressalta-se a necessidade de estudos futuros com amostras mais amplas e seguimento prolongado, a fim de validar esses achados e aprofundar a compreensão sobre o impacto do momento da correção cirúrgica nos desfechos urológicos em longo prazo.

Desse modo, esta tese contribui de forma significativa para o avanço do conhecimento sobre o tratamento e o acompanhamento precoce de pacientes com mielomeningocele, oferecendo evidências que podem aprimorar a prática clínica pediátrica e impactar positivamente a segurança e a precocidade das intervenções terapêuticas.

VII ANEXOS

VII.I Parecer Consubstanciado do Conselho de Ensino e Pesquisa (CEP)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DAS ALTERAÇÕES PRECOSES DO SISTEMA URINÁRIO EM RECÉM NASCIDOS E LACTENTES PORTADORES DE MIELOMENINGOCELE POR MEIO DE ULTRASSONOGRRAFIA DINÂMICA DE RINS E VIAS URINÁRIAS E DOSAGEM URINÁRIA DE BIOMARCADORES

Pesquisador: Jovita Lane Soares Santos Zanini

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18119518.0.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.720.302

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal, prospectivo, no qual exames de ultrassom de rins e vias urinárias e dosagens de biomarcadores em amostras de urina serão realizados em recém nascidos (RN) portadores de mielomeningocele. A hipótese dos pesquisadores é que a ultrassonografia dinâmica de rins e vias urinárias e a dosagem urinária de biomarcadores podem demonstrar, de forma não invasiva, alterações precoces no sistema urinário de recém nascidos e lactentes portadores de mielomeningocele.

Serão incluídos recém nascidos (RN) portadores de mielomeningocele, totalizando uma amostra de 120 participantes.

Na metodologia descrita nos TCLE's relata que serão coletadas amostras de 5 ml de urina dos participantes em dois momentos com intervalo de tempo de 12 a 15 meses. Além disso serão realizados exames de ultrassom para avaliação detalhada dos rins e da bexiga também em dois momentos com intervalo de tempo

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.720.302

de 12 a 15 meses.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar de forma não invasiva o sistema urinário de recém nascidos e lactentes portadores de MMC, por meio da ultrassonografia dinâmica de rins e vias urinárias e da dosagem urinária de biomarcadores, através de um estudo prospectivo, com o intuito incorporar estas metodologias para detecção de alterações precoces dos tratos urinários superior e inferior. O planejamento cuidadoso deste processo ajudará a promover a saúde geniturinária a longo prazo para indivíduos com bexiga neurogênica.

Objetivo Secundário:

- Em recém nascidos e lactentes com diagnóstico de MMC, pretende-se avaliar parâmetros urodinâmicos indicadores de disfunção do trato urinário inferior, refluxo vesicoureteral e dano renal por meio da ultrassonografia dinâmica de rins e vias urinárias nos primeiros trinta dias e após o primeiro ano de vida (entre 12 e 18 meses), comparando com grupo controle.
- Realizar dosagens urinárias de biomarcadores como preditores de disfunção do trato urinário inferior, de acordo com padronizações previamente estabelecidas, comparando valores obtidos nos grupos de pacientes nos primeiros trinta dias, após o primeiro ano de vida e grupo controle.
- Identificar as crianças que apresentam dilatação do sistema coletor urinário buscando avaliar a associação com refluxo vesicoureteral investigado por meio de uretrocistografia miccional (UCM).
- Almeja-se refinar o entendimento sobre as alterações precoces relacionadas a BN visando entender melhor a patogênese das alterações urinárias, em especial do esvaziamento vesical anormal.
- Estabelecer e aprimorar protocolos de avaliação de pacientes com BN secundária a MMC por meio de métodos não invasivos, como a ultrassonografia dinâmica de rins e vias urinárias e a dosagem urinária de biomarcadores.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A coleta das amostras de urina será realizada por profissionais graduados em enfermagem ou medicina, capacitados para tal procedimento. Assim, os riscos da coleta de amostras de urina dos participantes são mínimos, sendo os mesmos a que já estão sujeitos durante os exames de rotina.

A realização da ultrassonografia dinâmica de rins e vias urinárias não envolve risco considerável para os participantes, por se tratar de um método não invasivo, que é indicado rotineiramente para

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coop@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.720.302

recém-nascidos e crianças portadoras de MMC em acompanhamento do Hospital das Clínicas da UFMG, bem como para avaliação de hidronefrose fetal.

Os participantes podem sentir desconforto durante a coleta do exame de urina, ou durante a mobilização para a realização do exame de ultrassom.

É importante ressaltar que esses riscos serão diminuídos pelo fato de as coletas de urina e exames de ultrassom serem realizadas por profissionais altamente capacitados, durante procedimentos rotineiros com as crianças internadas e com todos os cuidados necessários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto relevante para área de saúde conforme parecer da Câmara Departamental do IMA e atende aos preceitos éticos. O projeto faz parte do programa de pós graduação para obtenção de título de doutorado. O pesquisador não solicita dispensa de TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram devidamente apresentados.

Recomendações:

Os pesquisadores informaram que "um dos responsáveis (pai, mãe e/ou responsável legal) que aceitar participar do estudo será informado sobre o procedimento a ser realizado e deverá assinar o TCLE". Deve ser assegurado, na medida do possível, que ambos os responsáveis concordem com a participação assinando o TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado, tendo em vista o atendimento satisfatório das diligências elencadas no parecer de número

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005	
Bairro: Unidade Administrativa II	CEP: 31.270-901
UF: MG	Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592	E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.720.302

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1188804.pdf	25/10/2019 13:59:24		Aceito
Outros	carta_resp_pend_parecer.pdf	25/10/2019 13:58:11	jovita Lane Soares Santos Zanini	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorepositorio.jpg	25/10/2019 13:56:33	jovita Lane Soares Santos Zanini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEMMC_pacientes.pdf	25/10/2019 13:48:35	jovita Lane Soares Santos Zanini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEMMC_controles.pdf	25/10/2019 13:48:21	jovita Lane Soares Santos Zanini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO_MMC_101019.pdf	25/10/2019 13:47:51	jovita Lane Soares Santos Zanini	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rostro_diretoria_Jovita.PDF	30/07/2019 12:14:08	jovita Lane Soares Santos Zanini	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_GEPE_Jovita.pdf	30/07/2019 11:58:56	jovita Lane Soares Santos Zanini	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_Camara_Departamental_IMA_Jovita.PDF	30/07/2019 11:58:16	jovita Lane Soares Santos Zanini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 22 de Novembro de 2019

Assinado por:
Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

VII. II Termos de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RESPONSÁVEIS LEGAIS - PACIENTES

Você está sendo convidada(o) a participar da pesquisa denominada “Avaliação longitudinal das alterações precoces do sistema urinário em recém nascidos e lactentes portadores de mielomeningocele por meio de ultrassonografia dinâmica de rins e vias urinárias e dosagem urinária de biomarcadores”, realizada pelas Doutoradas Ana Cristina Simões e Silva e Jovita Lane Soares Santos Zanini. Este estudo pretende realizar um exame de ultrassom e medir algumas substâncias que podem estar na urina de seu(ua) filho(a) para pesquisar alterações nos rins e na bexiga que podem ocorrer durante o primeiro ano de vida dos bebês portadores de mielomeningocele. Para realizar este estudo serão avaliados recém-nascidos da Unidade de Neonatologia do Hospital das Clínicas da UFMG com idade de zero a 90 dias. Caso você aceite que seu (ua) filho (a) participe deste estudo serão feito os seguintes procedimentos:

1- Serão coletadas amostras de 5 ml de urina do seu(ua) filho(a) em dois momentos com intervalo de tempo de 12 a 15 meses.

2- Serão realizados exames de ultrassom para avaliação detalhada dos rins e da bexiga em dois momentos com intervalo de tempo de 12 a 15 meses.

Você foi convidada (o) para participar dessa pesquisa porque o seu(ua) filho(a) possui diagnóstico de mielomeningocele, tem até 30 dias de vida e está internado na Unidade de Neonatologia do Hospital das Clínicas da UFMG. A sua participação só poderá acontecer de forma voluntária. Você tem o direito de recusar ou deixar de participar deste estudo em qualquer

momento, sem prejuízo para você e/ou para seu(ua) filho(a), junto à Unidade de Neonatologia. Todas as informações da pesquisa são confidenciais, não havendo nenhuma identificação sua e/ou de seu(ua) filho(a). Seu nome não será escrito em nenhum protocolo. Para identificação de cada criança que participará do estudo será utilizado um número entre 0 e 150. Após o estudo os resultados serão divulgados para fins científicos.

Há risco mínimo para seu(ua) filho(a), sendo eles desconforto durante a coleta do exame de urina, ou durante a mobilização para a realização do exame de ultrassom. É importante ressaltar que esses riscos serão diminuídos pelo fato de as coletas de urina e exames de ultrassom serem realizadas por profissionais altamente capacitados, durante procedimentos rotineiros com as crianças internadas e com todos os cuidados necessários. Solicito também seu consentimento para consultar o prontuário médico do seu(ua) filho(a) para coletar outras informações lá contidas, que possam ser importantes para compreensão desta doença.

Se tiver alguma dúvida, você poderá esclarecê-la com um dos pesquisadores responsáveis ou junto ao comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, a qualquer momento.

Assinei e recebi uma via desta autorização.

Belo Horizonte, ____/____/____

Nome

(Responsável): _____

Assinatura

(responsável): _____

Pesquisadores responsáveis:

Ana Cristina Simões e Silva – Médica: Fone: 3409-8073. Avenida Professor Alfredo Balena, 190/sala 281 - Centro, Belo Horizonte - MG, 30130-100 – acssilva@hotmail.com

Jovita Lane Soares Santos Zanini – Médica: Fone:..... Avenida Professor Alfredo Balena, 190/sala - Centro, Belo Horizonte - MG, 30130-100 – jovitalane@gmail.com

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa (UFMG) Fone: (31) 3409-4592; Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RESPONSÁVEIS LEGAIS – CONTROLES

Você está sendo convidada(o) a participar da pesquisa denominada “Avaliação longitudinal das alterações precoces do sistema urinário em recém-nascidos e lactentes portadores de mielomeningocele por meio de ultrassonografia dinâmica de rins e vias urinárias e dosagem urinária de biomarcadores”, realizada pelas Doutoradas Ana Cristina Simões e Silva e Jovita Lane Soares Santos Zanini. Este estudo pretende realizar um exame de ultrassom e medir algumas substâncias que podem estar na urina de seu(ua) filho(a) para pesquisar alterações nos rins e na bexiga que podem ocorrer durante o primeiro ano de vida dos bebês portadores de mielomeningocele.

Você foi convidado (a) para participar dessa pesquisa porque o seu(ua) filho(a) não possui o diagnóstico da doença mielomeningocele, não possui alterações do trato urinário ou tem o diagnóstico de hidronefrose fetal isolada, classificada como de baixo risco (diâmetro anteroposterior da pelve fetal entre 5,0 e 9,9 mm, com nenhuma medida maior que 10 mm durante o pré-natal). Todos os dados que obtivermos com sua participação são meramente para compararmos com os dados de outros participantes que possuem a doença que estamos estudando. A sua participação só poderá acontecer de forma voluntária. Você tem o direito de recusar ou deixar de participar deste estudo em qualquer momento, sem prejuízo para você e/ou para seu(ua) filho(a).

Caso você aceite que seu (ua) filho (a) participe deste estudo serão feito os seguintes procedimentos:

1- Serão coletadas amostras de 5 ml de urina do seu(ua) filho(a) em dois momentos com intervalo de tempo de 12 a 15 meses.

2- Serão realizados exames de ultrassom para avaliação detalhada dos rins e da bexiga em dois momentos com intervalo de tempo de 12 a 15 meses.

Todas as informações da pesquisa são confidenciais, não havendo nenhuma identificação sua e/ou de seu(ua) filho(a). Seu nome não será escrito em nenhum protocolo. Para identificação de cada criança que participará do estudo será utilizado um número entre 0 e 150. Após o estudo os resultados serão divulgados para fins científicos.

Há risco mínimo para seu(ua) filho(a), sendo eles desconforto durante a coleta do exame de urina, ou durante a mobilização para a realização do exame de ultrassom. É importante ressaltar que esses riscos serão diminuídos pelo fato de as coletas de urina e exames de ultrassom serem realizadas por profissionais altamente capacitados, durante procedimentos rotineiros com as crianças internadas e com todos os cuidados necessários. Solicito também seu consentimento para levantar o prontuário médico do seu(ua) filho(a), para coletar outras informações lá contidas, que possam ser importantes para fazer a comparação entre os bebês saudáveis e aqueles que estão em tratamento da doença mielomeningocele.

Se tiver alguma dúvida, você poderá esclarecê-la com um dos pesquisadores responsáveis ou junto ao comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, a qualquer momento.

Assinei e recebi uma via desta autorização.

Belo Horizonte, ____/____/____

Nome

(Responsável): _____

Assinatura

(responsável): _____

Pesquisadores responsáveis:

Ana Cristina Simões e Silva – Médica: Fone: 3409-8073. Avenida Professor Alfredo Balena, 190/sala 281 - Centro, Belo Horizonte - MG, 30130-100 – acssilva@hotmail.com

Jovita Lane Soares Santos Zanini – Médica: Fone:..... Avenida Professor Alfredo Balena, 190/sala - Centro, Belo Horizonte - MG, 30130-100 – jovitalane@gmail.com

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa (UFMG) Fone: (31) 3409-4592; Endereço: Av.

Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha
Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br

VII.III Comprovante de aceite para publicação do Artigo 1

10/10/2025, 15:26

Gmail - ENC: Pediatric Radiology: Decision on your manuscript



Jovita Lane Soares Santos Zanini <jovitalane@gmail.com>

ENC: Pediatric Radiology: Decision on your manuscript

1 mensagem

Ana Cristina Simões e Silva <acssilva@hotmail.com>

7 de outubro de 2025 às 15:45

Para: Jovita Lane Soares Santos Zanini <jovitalane@gmail.com>, "eduardomaia martins pereira@gmail.com" <eduardomaia martins pereira@gmail.com>, Pedro Castro <pedroasvc@gmail.com>

De: Pediatric Radiology <Roselle.Quilala@springernature.com>

Enviado: terça-feira, 7 de outubro de 2025 15:00

Para: acssilva@hotmail.com <acssilva@hotmail.com>

Assunto: Pediatric Radiology: Decision on your manuscript

Ref: Submission ID bf095bfb-ea63-47a1-afa8-43ebe12ddaba

Dear Dr Simões e Silva,

Re: "DYNAMIC ULTRASOUND EVALUATION OF MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL URINARY TRACT CHARACTERISTICS IN NEWBORNS AND YOUNG INFANTS WITH MYELOMENINGOCELE"

We're delighted to let you know that your manuscript has been accepted for publication in Pediatric Radiology.

Prior to publication, our production team will check the format of your manuscript to ensure that it conforms to the journal's requirements. They will be in touch shortly to request any necessary changes, or to confirm that none are needed.

Checking the proofs

Once we've prepared your paper for publication, you will receive a proof. At this stage, for the main text, only errors that have been introduced during the production process, or those that directly compromise the scientific integrity of the paper, may be corrected.

As the corresponding (or nominated) author, you are responsible for the accuracy of all content, including spelling of names and current affiliations.

To ensure prompt publication, your proofs should be returned within two working days.

Publication policies

Acceptance of your manuscript is conditional on all authors agreeing to our publication policies at: <https://www.springernature.com/gp/policies/editorial-policies>

<https://mail.google.com/mail/u/0/?ik=3a45ae5e90&view=pt&search=all&permthid=thread-f:1845349821621367269&simpl=msg-f:1845349821621367269>

1/2

10/10/2025, 15:26

Gmail - ENC: Pediatric Radiology: Decision on your manuscript

Pediatric Radiology is a hybrid journal. This means when the journal accepts research for publication, the article may be published using either immediate gold open access or the subscription publishing route. For further information please visit <https://www.springernature.com/gp/open-science/about/green-or-gold-routes-to-oa>

Once again, thank you for choosing Pediatric Radiology, and we look forward to publishing your article.

Kind regards,

Monica Epelman
Editor
Pediatric Radiology

VII.IV Comprovante de submissão do Artigo 2

17/07/2025, 11:17

Gmail - Confirm co-authorship of submission to Journal of Pediatric Urology - [EMID:3660772134e9bfda]



Jovita Lane Soares Santos Zanini <jovitalane@gmail.com>

Confirm co-authorship of submission to Journal of Pediatric Urology - [EMID:3660772134e9bfda]

1 mensagem

JPUROL <em@editorialmanager.com>

11 de junho de 2025 às 17:32

Responder a: JPUROL <jpurol@elsevier.com>

Para: Jovita Lane Soares Santos Zanini <jovitalane@gmail.com>

*This is an automated message. *

Journal: Journal of Pediatric Urology

Title: PRENATAL VERSUS POSTNATAL REPAIR OF MYELOMENINGOCELE: SHORT-TERM URODYNAMIC OUTCOMES ASSESSED USING DYNAMIC ULTRASOUND

Corresponding Author: Prof Ana Cristina Simões e Silva

Co-Authors: Jovita Lane Soares Santos Zanini, M.D.; Eduardo Maia Martins Pereira; Pedro Alves Soares Vaz de Castro, M.D.; Maria Francisca Tereza Freire Filgueiras, M.D.; Maria Fernsda Oliveira Lima; Gabriela Vieira Marques Costa Leão; Alexandre Varella Giannetti, M.D., Ph.D.; Jesiana Ferreira Pedrosa, M.D.

Manuscript Number:

Dear Jovita Lane Soares Santos Zanini,

Prof Ana Cristina Simões e Silva submitted this manuscript via Elsevier's online submission system, Editorial Manager, and you have been listed as a Co-Author of this submission.

Elsevier asks Co-Authors to confirm their consent to be listed as Co-Author and track the papers status. In order to confirm your connection to this submission, please click here to confirm your co-authorship:

<https://www.editorialmanager.com/jpurol/l.asp?i=559005&l=6WSW51FG>

If you have not yet registered for the journal on Editorial Manager, you will need to create an account to complete this confirmation. Once your account is set up and you have confirmed your status as Co-Author of the submission, you will be able to view and track the status of the submission as it goes through the editorial process by logging in at

<https://www.editorialmanager.com/jpurol/>

If you did not co-author this submission, please contact the Corresponding Author directly at acssilva@hotmail.com

Thank you,

Journal of Pediatric Urology

More information and support

FAQ: What is Editorial Manager Co-Author registration?

https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28460/supporthub/publishing/kw/co-author+editorial+manager/

You will find information relevant for you as an author on Elsevier's Author Hub: <https://www.elsevier.com/authors>

FAQ: How can I reset a forgotten password?

https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/

For further assistance, please visit our customer service site: <https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>

Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/jpurol/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.