

ROBERTA VASCONCELLOS MENEZES DE AZEVEDO

**DISFUNÇÃO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR:
impacto do tratamento e fatores de risco para
o espessamento da parede vesical e cicatriz
renal em crianças e adolescentes**

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2012

Roberta Vasconcellos Menezes de Azevedo

**DISFUNÇÃO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR:
impacto do tratamento e fatores de risco para
o espessamento da parede vesical e cicatriz
renal em crianças e adolescentes**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Saúde da criança e do adolescente.

Orientadora: Profa. Eleonora Moreira Lima.

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina da UFMG

2012

Azevedo, Roberta Vasconcellos Menezes de.

A994d Disfunção do trato urinário inferior [manuscrito]: impacto do tratamento e fatores de risco para o espessamento da parede vesical e cicatriz renal em crianças e adolescentes. / Roberta Vasconcellos Menezes de Azevedo. - - Belo Horizonte: 2012.

131 f.: il.

Orientador: Eleonora Moreira Lima.

Área de concentração: Saúde da Criança e do adolescente.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Bexiga Urinária. 2. Transtornos Urinários. 3. Assistência à Saúde. 4. Fatores de Risco. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Lima, Eleonora Moreira. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM: WJ 141

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

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Profa. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Benigna Maria de Oliveira

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

Coordenadora: Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

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

Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof. Jorge Andrade Pinto

Profa. Ivani Novato Silva

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Profa. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Representante discente: Maria de Lourdes Melo Baeta

Dedico este trabalho a Deus, fonte inspiradora, princípio e fim, força encorajadora para continuar nesta trajetória. Sem ele nada seria possível. Muito obrigado, Senhor.

Ao Diógenes, meu companheiro na caminhada da vida, que sempre me incentiva a buscar a integridade, exemplo de perseverança e coragem.

Às minhas queridas filhas Vitória, Samara e Giovana, razão do meu existir, da minha felicidade, melhor bênção de DEUS.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Eleonora Moreira Lima, minha orientadora, pelo carinho, dedicação, paciência, incentivo na busca do conhecimento e de modo especial, pela amizade construída no decorrer dos anos.

Ao Gustavo, amigo fiel, que me estendeu as mãos nos momentos necessários e pela contribuição fundamental, disponibilidade e confiança na realização deste trabalho.

Ao Prof. Eduardo Araújo de Oliveira, pelo empenho e competência na realização da análise estatística.

À minha mãe, Maria das Graças, minha sogra Conceição e minha amiga Irene que acreditaram em mim e me incentivaram a prosseguir.

Aos estudantes de Medicina: Fabiana Resende Pereira (BIC CNPq), Nathália Filgueiras Vilaça Duarte (BIC CNPq), Thamara Hipólito Santos Silva (BIC CNPq), Breno Augusto Campos de Castro e Patrícia Moraes Resende de Jesus, pela contribuição valiosa na fase de coleta de dados e levantamento bibliográfico.

À Direção da Escola de Enfermagem da UFMG, Chefia e membros da Câmara do Departamento de Enfermagem Básica, pelo apoio institucional e anuência do meu afastamento para conclusão do Doutorado.

À Profa. Ana Cristina Simões e Silva, coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente e demais membros do Colegiado de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina, pelo apoio institucional.

Aos colegas do Ambulatório de Disfunção do Trato Urinário Inferior – Anexo São Vicente de Paulo - Hospital das Clínicas/UFMG pelo trabalho compartilhado com respeito e dedicação.

Aos pacientes e seus familiares, fonte do saber, muito obrigada pela confiança em participarem deste estudo.

*“Tudo é do PAI, toda a honra e toda a glória, é DELE a vitória
alcançada em minha vida.*

*Tudo é do PAI, se sou fraco e pecador,
bem mais forte é o meu SENHOR que me cura por amor.”*

Frederico Cruz

RESUMO

Esta coorte histórica de 15 anos de seguimento teve por objetivos avaliar as características clínicas, laboratoriais e de imagem das crianças e adolescentes portadoras de disfunção do trato urinário inferior (DTUI), avaliar o impacto do tratamento e analisar os fatores de risco para o espessamento da parede vesical e cicatriz renal. Os dados foram coletados a partir dos prontuários dos pacientes e as variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem foram submetidas à análise univariada e à regressão logística. Participaram do estudo 192 pacientes (123F, 69M) com idade inicial de 0,1 a 16,8 anos, atendidos em um ambulatório universitário, que foram divididos em dois grupos: G1- com espessamento da parede vesical; G2- sem espessamento da parede vesical, analisados à admissão (T0) e ao final do seguimento (T1). A maioria dos pacientes era do sexo feminino (64,1%) e do grupo neurológico (60,4%). Os sintomas principais do trato urinário inferior foram a incontinência urinária diurna (82,3%), a enurese noturna não-monossintomática (78,6%), a incontinência fecal (54,2%) e a constipação intestinal (47,9%). O espessamento da parede vesical foi observado em 31,8%, o refluxo vesicoureteral (RVU) em 33,1% e a presença de cicatriz renal em 15,6% dos pacientes. Dentre os 61 pacientes com espessamento da parede vesical à admissão, 55,7% mantiveram esta condição, enquanto em 44,3% houve a regressão do espessamento ao final do seguimento. No entanto, dos 131 pacientes que estavam com bexiga normoespessa à admissão, a maioria (69,5%) manteve-se desta forma e 30,5% espessaram a parede vesical no final do seguimento. As variáveis: sexo masculino ($p=0,036$), grupo neurológico ($p=0,002$) e presença de divertículo vesical ($p=0,041$) foram os fatores de risco para o desenvolvimento do espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes com DTUI. O espessamento da parede vesical ($p=0,033$) e o RVU ($p=0,0001$) permaneceram como preditores independentes para cicatriz renal à admissão e a presença de RVU ($p=0,0001$) e de dilatação de pelve e/ou cálices renais ($p=0,001$) como preditores independentes para cicatriz renal no final do seguimento. O tratamento instituído foi a uroterapia com intervenção comportamental e cognitiva, micção de hora marcada, hidratação oral, dieta laxativa, *biofeedback*, estimulação nervosa sacral, manobras de esvaziamento vesical, instituição do cateterismo vesical intermitente limpo (CIL), terapia anticolinérgica, enema retal, tratamento da infecção do trato urinário febril (ITU) e, nos casos refratários, procedimentos cirúrgicos tais como a vesicostomia incontinente e continente, a ampliação vesical e o conduto para a realização do enema anterógrado cólico. Detectou-se redução significativa da infecção do trato urinário (ITU, $p=0,0027$), da incontinência urinária diurna ($p<0,001$), da enurese noturna não monossintomática ($p<0,001$), da incontinência fecal ($p=0,010$) e do RVU ($p=0,01$), porém houve aumento da dilatação pielocalicinal

($p=0,04$) e de ureter ($p=0,002$). Também houve um aumento significativo no uso do CIL ($p=0,026$) e da terapia com anticolinérgico. Este estudo mostrou que o tratamento da DTUI na criança deve ser individualizado, além de requerer uma monitorização constante dos parâmetros clínicos, laboratoriais e de imagem, para prevenir o aparecimento do espessamento da parede vesical, RVU, dilatação de pelve renal, cálices e ureteres, minimizando, assim, o risco de lesão renal.

Palavras-chave: bexiga urinária, transtornos urinários, assistência à saúde, fatores de risco.

ABSTRACT

This historical cohort of a 15 year follow-up aimed to evaluate the clinical, laboratory and imaging of children and adolescents with lower urinary tract dysfunction (LUTD), the impact of treatment and analyze the risk factors for thickening bladder wall and renal scarring. Data were collected from medical records of the patients and the clinical, laboratory and imaging were evaluated by univariate analysis and logistic regression. The study included 192 patients (123F, 69M), aged 0.1 to 16.8 years, enrolled in a university out-patient clinic divided into two groups: G1- with thickening of the bladder wall; G2-with no thickened bladder wall, analyzed at admission (T0) and at final follow-up (T1). Most patients were female (64.1%) and belong to a neurologic bladder dysfunction group (60.4%). The main symptoms of lower urinary tract were daytime urinary incontinence (82.3%), the non-monosymptomatic nocturnal enuresis (78.6%), fecal incontinence (54.2%) and constipation (47.9%). The bladder wall thickening was observed in 31.8%, the vesicoureteral reflux (VUR) in 33.1% and the presence of renal scarring in 15.6% of patients. Out of 61 patients with bladder wall thickening at admission, 55.7% maintained this condition, while in 44.3% there was a regression of the thickening in the final follow-up. However, of the 131 patients who had normal bladder thickening at admission, most (69.5%) remained with normal bladder and in 30.5% the bladder wall was thickened at the final follow up. The variables: male gender ($p = 0.036$), neurological group ($p = 0.002$) and presence of bladder diverticulum ($p = 0.041$) were risk factors for the development of thickened bladder wall in children and adolescents with LUTD. The bladder wall thickening ($p = 0.033$) and VUR ($p = 0.0001$) remained independent predictors for renal scarring on admission while the presence of VUR ($p = 0.0001$) and pelvic and / or renal calices dilatation ($p = 0.001$) were found to be independent predictors of renal scarring at final follow up. The treatment was urotherapy with behavioral and cognitive intervention, timed voiding, oral hydration, laxative diet, biofeedback, sacral nerve stimulation, bladder emptying maneuvers, institution of clean intermittent catheterization (CIC), anticholinergic therapy, rectal enema, treatment of febrile urinary tract infection (UTI) and, in refractory cases, surgical procedures such as incontinent and continent vesicostomy, bladder augmentation and conduit for performing antegrade colonic enema. There was a significant reduction of UTI ($p = 0.0027$), daytime urinary incontinence ($p < 0.001$), the non-monosymptomatic nocturnal enuresis ($p < 0.001$), fecal incontinence ($p = 0.010$) and of VUR ($p = 0.01$); however increased pielocalicinal dilatation ($p = 0.04$) and dilatation of ureter ($p = 0.002$) were observed. There was also a significant increase in the use of CIC ($p = 0.026$) and anticholinergic therapy. This study showed that treatment of LUTD in children must be individualized, and requires constant monitoring of clinical, laboratory and

imaging, to prevent the development of thickened bladder wall, RVU, dilatation of renal pelvis, calices and ureters, therefore minimizing the risk of kidney damage.

Key-words: urinary bladder, urinary upset, attendance to the health, risk factors.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	19
2.	REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1.	Fisiologia do trato urinário inferior	22
2.1.1.	Neurofisiologia da micção	22
2.1.2.	Desenvolvimento da continência urinária	26
2.2.	Disfunção do trato urinário inferior	28
2.2.1.	Bexiga neurogênica	29
2.2.1.1.	Classificação da bexiga neurogênica	32
2.2.2.	Distúrbio funcional do trato urinário inferior	34
2.2.2.1.	Enurese	36
2.2.2.2.	Condições diurnas	36
2.2.2.2.1.	Bexiga hiperativa	37
2.2.2.2.2.	Adiamento da micção.....	37
2.2.2.2.3.	Bexiga hipoativa	38
2.2.2.2.4.	Micção disfuncional.....	38
2.2.2.2.5.	Obstrução	39
2.2.2.2.6.	Incontinência de esforço	39
2.2.2.2.7.	Refluxo vaginal	40
2.2.2.2.8.	Incontinência do riso	40
2.2.2.2.9.	Síndrome da disfunção das eliminações	40
2.3.	Diagnóstico	41
2.3.1.	Diagnóstico clínico	41
2.3.2.	Diagnóstico laboratorial e de imagem	43
2.4.	Tratamento	45
2.4.1.	Educação para a Saúde	46
2.4.2.	Exercícios do assoalho Pélvico, <i>biofeedback</i> e estimulação elétrica	48
2.4.3.	Cateterismo vesical intermitente limpo	49
2.4.4.	Tratamento medicamentoso	50
2.4.5.	Tratamento cirúrgico	53

2.5.	Condições associadas	55
2.5.1.	Constipação intestinal	55
2.5.2.	Incontinência fecal	57
2.5.3.	Hidronefrose	58
2.5.4.	Refluxo vesicoureteral.....	58
2.5.5.	Bacteriúria assintomática	59
2.5.6.	Infecção do trato urinário	60
2.5.7.	Cicatriz renal.....	61
2.5.8.	Espessamento da parede vesical.....	61
3.	OBJETIVOS.....	65
3.1.	Objetivo geral.....	65
3.2.	Objetivos específicos	65
4.	MÉTODOS.....	66
4.1.	Tipo de estudo	66
4.2.	Local do estudo.....	66
4.3.	População, período, critérios de inclusão e de exclusão	66
4.4.	Amostra	67
4.5.	Delineamento do estudo	67
4.6.	Variáveis do estudo	68
4.6.1.	Variável dependente (variável resposta)	68
4.6.2.	Variáveis independentes (variáveis explicativas)	68
4.6.2.1.	Variáveis clínicas	69
4.6.2.2.	Variáveis laboratoriais.....	69
4.6.2.3.	Variáveis de imagem.....	69
4.6.2.4.	Variáveis de tratamento	70
4.7.	Coleta de dados	71
4.8.	Aspectos éticos.....	71
4.9.	Tratamento e análise dos dados	71
5.	RESULTADOS.....	73
5.1.	A amostra	74

5.1.1.	Características clínicas, laboratoriais e de tratamento	74
5.1.2.	Características de imagem.....	75
5.2.	Grupos de pacientes	77
5.2.1.	Características clínicas, laboratoriais e de tratamento	77
5.2.2.	Características de imagem.....	79
5.3.	Impacto do Tratamento	81
5.4.	Fatores de risco para o espessamento da parede vesical	82
5.4.1.	Análise univariada dos pacientes que não estavam com a parede vesical espessada em T0	83
5.4.2.	Análise multivariada dos pacientes que não estavam com a parede vesical espessada em T0	85
5.5.	Fatores de risco para a ausência de melhora do espessamento da parede vesical	85
5.5.1.	Análise univariada dos pacientes que estavam com parede vesical espessada em T0 ..	85
5.6.	Fatores de risco para cicatriz renal	87
5.6.1.	Análise univariada para a presença de cicatriz renal em T0.....	87
5.6.2.	Análise multivariada para a presença de cicatriz renal em T0	89
5.6.3.	Análise univariada para a presença de cicatriz renal em T1	89
5.6.4.	Análise multivariada para a presença de cicatriz renal em T1	91
6.	DISCUSSÃO	92
6.1.	Parâmetros demográficos da amostra	92
6.2.	Características clínicas, laboratoriais e de tratamento	93
6.3.	Características de imagem.....	98
6.4.	Impacto do tratamento	101
6.5.	Fatores de risco para o espessamento da parede vesical	104
6.6.	Fatores de risco para a ausência de melhora do espessamento da parede vesical	105
6.7.	Fatores de risco para a presença de cicatriz renal	105
7.	CONCLUSÃO	109
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	111
REFERÊNCIAS	113
APÊNDICES	126
ANEXOS	131

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CIL	Cateterismo vesical intermitente limpo
DTUI	Disfunção do trato urinário inferior
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
ITU	Infecção do trato urinário
RVU	Refluxo vesicoureteral
TUS	Trato urinário superior
TUI	Trato urinário inferior
S2-S4	2ª a 4ª vértebras sacrais
T10-L2	10ª vértebra torácica a 2ª vértebra lombar
ml/h	Mililitros por hora (medida)
MMC	Mielomeningocele
L4	4ª vértebra lombar
T10	10ª vértebra torácica
DVP	Derivação ventrículo peritoneal
DRC	Doença renal crônica
cm H ₂ O	Centímetros de água (medida de pressão intravesical)
ICCS	Do inglês " <i>International Children's Continence Society</i> " - Sociedade Internacional de Continência em Crianças
SDE	Síndrome da disfunção das eliminações
USDM	Ultrassonografia da dinâmica da micção
USR	Ultrassonografia renal
UCM	Uretrocistografia miccional
^{99m} Tc DMSA	Ácido dimercaptosuccínico marcado com tecnécio
^{99m} Tc DTPA	Ácido dietileno triamino pentacético marcado com tecnécio
g	Gramas (unidade de peso)
PCCM	Pressão na capacidade cistométrica máxima
CID	Classificação internacional de doenças
DSM	Manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais
ufc/ml	Unidades formadoras de colônia por mililitro
mg/dl	Miligramas por decilitro (medida de quantidade)
min	Minutos (unidade do tempo)
m ²	Metros quadrado (medida de área)
SC	Superfície corporal
K	Constante

mm	Milímetros (medida)
SAME	Serviço de arquivo médico e estatística
T0	Tempo inicial
T1	Tempo final
OR	<i>Odds ratio</i> ou razão de chances
IC	Intervalo de confiança
HC	Hospital das Clínicas
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Variáveis clínicas, laboratoriais e de tratamento da amostra à admissão	75
TABELA 2. Variáveis de imagem da amostra à admissão	76
TABELA 3. Variáveis clínicas, laboratoriais e de tratamento dos grupos 1 e 2 em T0 e T1	79
TABELA 4. Variáveis de imagem dos grupos 1 e 2 em T0 e T1	80
TABELA 5. Impacto do tratamento sobre as variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem em T0 e T1	82
TABELA 6. Análise univariada dos fatores de risco para o espessamento da parede vesical	84
TABELA 7. Análise multivariada dos fatores de risco para o espessamento da parede vesical .	85
TABELA 8. Análise univariada dos fatores de risco para a ausência de melhora dos pacientes que estavam com parede vesical espessada em T0	86
TABELA 9. Análise univariada para a presença de cicatriz renal em T0.....	88
TABELA 10. Análise multivariada para a presença de cicatriz renal em T0	89
TABELA 11. Análise univariada para a presença de cicatriz renal em T1	90
TABELA 12. Análise multivariada para a presença de cicatriz renal em T1	91

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Atividade dos reflexos da micção durante o armazenamento de urina	24
FIGURA 2. Atividade dos reflexos da micção durante o esvaziamento voluntário	25
FIGURA 3. Visão esquemática da inervação do trato urinário inferior e trato intestinal inferior	57
FIGURA 4. Causas neurológicas da disfunção do trato urinário inferior	73
FIGURA 5. Causas não neurológicas da disfunção do trato urinário inferior	74
FIGURA 6. Espessamento da parede vesical e cicatriz renal	76
FIGURA 7. Evolução dos pacientes em relação ao espessamento da parede vesical	77

1. INTRODUÇÃO

Após a minha graduação em Enfermagem e Obstetrícia tive a oportunidade de trabalhar na clínica neurológica de um hospital filantrópico e de grande porte em Belo Horizonte. Foi então que comecei a interessar-me pela reeducação vesical de pacientes portadores de bexiga neurogênica. Nesta época, os pacientes com incontinência ou retenção urinária eram submetidos à cateterização vesical de demora e recebiam alta hospitalar, independente do sucesso ou não com o desmame do cateter. Na tentativa de buscar maior conhecimento sobre o manejo da incontinência urinária realizei visitas técnicas a um hospital especializado em reabilitação de portadores de lesões medulares, com uma vasta experiência em reeducação vesical e intestinal. Tive a oportunidade de conhecer a técnica do cateterismo vesical intermitente limpo (CIL), suas indicações, vantagens e desvantagens. Ancorada também num referencial teórico, percebi que a cateterização intermitente poderia ser uma solução para os pacientes do local onde trabalhava.

Interessada pela carreira acadêmica ingressei em 1994, como professora, na Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais onde continuo cada vez mais me especializando na reeducação vesical de pacientes portadores de disfunção do trato urinário inferior. Desde 1996, enquanto docente e enfermeira, faço parte da equipe interdisciplinar no Ambulatório de Disfunção do Trato Urinário Inferior (DTUI) - Anexo São Vicente de Paulo, do Serviço de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas/UFMG. Esta equipe é composta por médico pediatra, nefrologista pediatra e fisioterapeuta, além de alunos da graduação e pós-graduação da área da saúde e a assistência prestada aos pacientes tem servido de fomento para várias pesquisas. O tratamento tem como eixo norteador, além da promoção da continência urinária, a proteção do trato urinário através de medidas voltadas para a prevenção de complicações urológicas e renais.

Mergulhada neste universo, concluí o Mestrado em 1999 na Escola de Enfermagem da UFMG com a dissertação intitulada "*Fatores de risco para infecção do trato urinário em crianças e adolescentes portadores de disfunção vesical que realizam o cateterismo vesical intermitente limpo*". Na amostra estudada pude identificar que o cateterismo vesical intermitente limpo foi um procedimento que causou baixo índice de infecção do trato urinário (ITU - 18%), o refluxo vesicoureteral (RVU) foi apontado como um forte fator de risco para a ITU ($p=0,04$) e a maioria dos pacientes com DTUI apresentava bacteriúria assintomática (AZEVEDO, 1999).

Outros estudos desenvolvidos com pacientes que realizavam o CIL como forma terapêutica na DTUI (WYNDAELE, MAES, 1990; OTTOLINI *et al.*, 1995; BAKKE *et al.*, 1997) mostraram que as bacteriúrias assintomáticas ocorreram com maior frequência do que as infecções urinárias. Para Bakee *et al.* (1997) a bacteriúria assintomática não foi identificada

como fator de risco para a ITU e de acordo com o estudo realizado por Leonardo *et al.* (2007) com pacientes com DTUI, o RVU foi considerado como fator de risco para formação de cicatriz renal, enquanto que a bacteriúria assintomática não foi apontada como fator de risco para lesão renal.

Ao longo do acompanhamento clínico e laboratorial dos pacientes do Ambulatório de DTUI percebeu-se uma redução dos surtos de infecção urinária, embora o espessamento da parede vesical continue sendo uma preocupação, uma vez que o estudo de Leonardo *et al.* (2007) realizado com os pacientes deste ambulatório, detectou a presença do espessamento em 50% das crianças com cicatriz renal, enquanto que a trabeculação da parede ocorreu em 42%. O espessamento da parede vesical foi um fator de risco marginal para a formação de cicatriz renal ($p=0,07$) e, considerado um sinal de alerta que deve ser reconhecido e tratado precocemente para a prevenção de lesão do trato urinário superior (TUS). No estudo de Özkan *et al.* (2005) com pacientes adultos e com DTUI de origem neurológica, a fibrose do músculo detrusor decorrente da bexiga neurogênica hiperativa foi descrita como fator de risco para deterioração do trato urinário superior.

Corroborando esta ideia, Tanaka *et al.* (2008) afirmaram, no estudo realizado com crianças mielodisplásicas, que o espessamento da parede vesical apresentou um alto valor preditivo para condições urodinâmicas desfavoráveis e conseqüentemente para um maior risco de lesão renal. Deste modo, o estudo ultrassonográfico demonstrou ser um método sensível e bastante valioso para estimar o risco de deterioração renal (TANAKA *et al.*, 2008). Para Ke e Kuo (2011), o valor da espessura da parede vesical foi identificado como um biomarcador para o diagnóstico da disfunção do trato urinário inferior. Estudos mostraram que o espessamento da parede vesical pode tornar a bexiga mais fibrótica, menos complacente, com elevada pressão intravesical e maior predisposição de desenvolver o refluxo vesicoureteral (SHAPIRO *et al.*, 1991; DEVEAUD *et al.*, 1998; MOSTWIN, 2002).

Apesar destes trabalhos, são poucos os estudos que avaliam o espessamento da parede vesical, sobretudo em crianças com DTUI, justificando a necessidade de mais investigações, uma vez que o espessamento pode indicar uma pior condição do trato urinário inferior com repercussões para o trato urinário superior. Também existe a necessidade de se dar continuidade ao trabalho de Leonardo *et al.* (2007), reavaliando o espessamento da parede vesical como fator de risco para cicatriz renal, assim como os fatores de risco para o espessamento, estudando um número maior de pacientes durante um período de seguimento mais longo.

Em virtude destas peculiaridades, avaliar o impacto do tratamento também é objetivo deste estudo, é uma forma concreta de se obter os resultados da assistência

prestada a estes pacientes, de conhecer o perfil evolutivo da clientela diante do tratamento proposto e uma estratégia para definir intervenções que devem ser mantidas ou alteradas no seguimento destes pacientes acometidos por esta enfermidade crônica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Fisiologia do trato urinário inferior

2.1.1. Neurofisiologia da micção

O trato urinário inferior (TUI) constituído pela bexiga, uretra e os esfíncteres interno e externo tem a função de armazenar e eliminar completamente a urina, sem resíduo vesical e sem perdas urinárias (ATALA, BAUER, 1999).

A bexiga urinária é uma víscera oca com paredes musculares fortes e com propriedade visco elástica, capaz de acomodar volumes crescentes de urina sem aumentar significativamente a pressão no seu interior (EVANS, SHENOY, 2003). Do ponto de vista anatômico, a bexiga se divide em: corpo, maior área e o colo vesical, com abertura para o canal uretral (RIVAS, CHANCELLOR, 1995).

O detrusor, principal músculo da bexiga, tem inervação parassimpática através dos nervos pélvicos que se originam de S2 a S4 e penetram na parede da bexiga. Já a parte trigonal da bexiga, que compreende a área entre as junções ureterovesicais e o colo vesical, é innervada por fibras motoras originárias da região tóraco-lombar (T10 a L2) do sistema nervoso simpático (TANAGHO, SCHMIDT, 1994).

O detrusor, estruturalmente, divide-se em três camadas: longitudinal interna, circular média e longitudinal externa. A camada externa prolonga-se formando o esfíncter interno, músculo liso de controle involuntário parassimpático. O esfíncter externo, constituído de musculatura estriada e os músculos perineais, tem inervação somática através dos nervos pudendos, que se originam de S2-S4. (TANAGHO, SCHMIDT, 1994).

No trato urinário inferior encontram-se dois tipos principais de receptores nervosos, os adrenérgicos de inervação simpática e os colinérgicos de inervação parassimpática. Os receptores adrenérgicos se subdividem em alfa e beta-adrenérgicos, mediados pela noradrenalina e os colinérgicos compreendem os muscarínicos e os nicotínicos que respondem à acetilcolina. Os receptores alfa-adrenérgicos localizam-se no trígono vesical e no esfíncter uretral interno. Os beta-adrenérgicos são encontrados no músculo detrusor, embora a inervação simpática do detrusor seja escassa, pois na bexiga há predominância dos receptores muscarínicos. Os receptores nicotínicos localizam-se no esfíncter uretral externo (TANAGHO, SCHMIDT, 1994).

Na medula sacral (S2-S4) encontra-se o arco-reflexo da micção, de controle involuntário que é acionado à medida que a bexiga vai se enchendo e estirando os receptores de distensão localizados na parede vesical e uretra posterior. Sinais sensoriais são conduzidos até os segmentos sacrais pelos nervos pélvicos e retornam para a bexiga

através das fibras nervosas motoras resultando em contrações do detrusor (TANAGHO, SCHMIDT, 1994).

O controle da micção, apesar de parecer simples, apresenta vários níveis de regulação com relativa complexidade. Em estados conscientes e inconscientes envolve a atividade dos nervos periféricos, da medula sacral e das áreas centrais que constituem o bulbo, a ponte, o mesencéfalo e o córtex cerebral (JUC *et al.*, 2011).

Com relação ao controle central existem microrregiões no tronco encefálico como o centro pontino da micção, o centro pontino da continência e a substância cinzenta periaquedutal. Outras estruturas como o córtex, os núcleos da base e o cerebelo também atuam na modulação da micção (JUC *et al.*, 2011). O córtex cerebral, especialmente o lobo frontal exerce controle inibitório sobre o sistema nervoso parassimpático durante o enchimento vesical.

Durante a continência urinária, a substância cinzenta periaquedutal fica inibida decorrente da modulação da região posterior hipotalâmica, e que, por sua vez, levará a um novo estímulo inibitório ao centro pontino da micção causando retenção urinária. Assim sendo, percebe-se que os centros suprapontinos têm função moduladora sobre os centros do tronco encefálico no que diz respeito ao controle miccional e de inibição da micção (JUC *et al.*, 2011).

Na fase de armazenamento há um predomínio dos estímulos simpáticos através do nervo hipogástrico, ocorrendo então um aumento gradativo do volume vesical com baixa pressão intravesical, elevação da pressão uretral devido à contração da uretra e relaxamento do detrusor (SANTOS *et al.*, 2006).

De acordo com a FIGURA 1, o centro pontino da micção é inibido por impulsos que partem do córtex pré-frontal e os impulsos aferentes são incapazes de promover o início da micção. As atividades dos nervos hipogástrico e pudendo ajudam a relaxar a bexiga e a manter o esfíncter uretral contraído, garantindo assim a fase de armazenamento de urina.

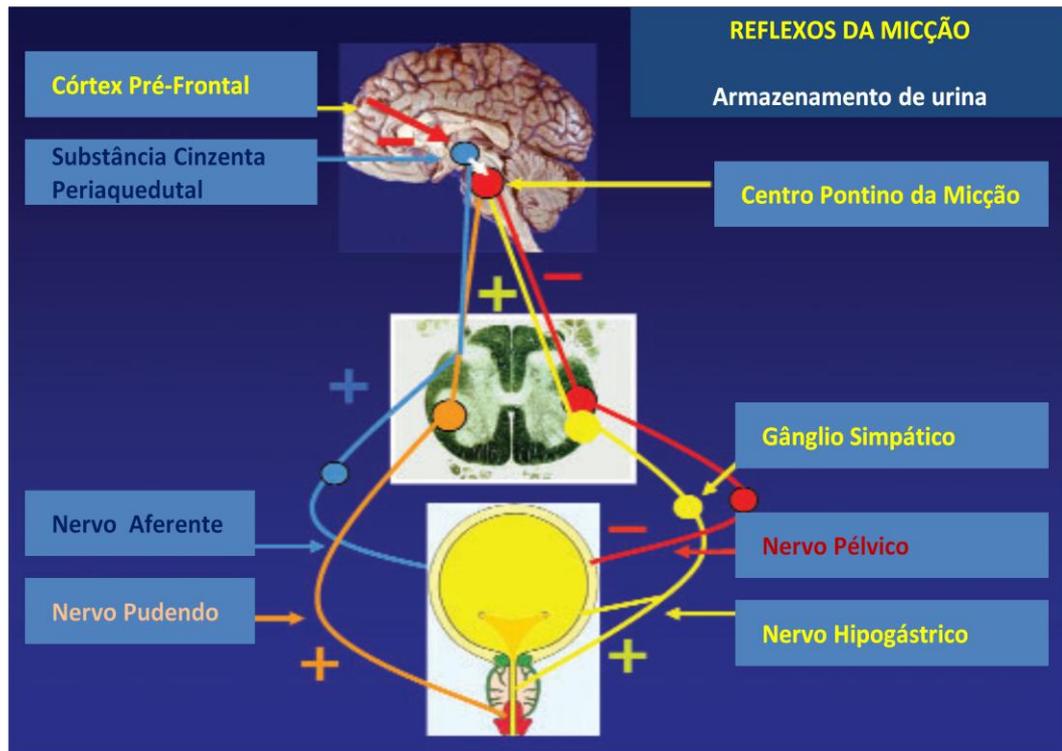


FIGURA 1. Atividade dos reflexos da micção durante o armazenamento de urina

Fonte: Andersson *et al.*, 2009 - Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence

Quando o indivíduo está com a bexiga repleta e pronta para iniciar a micção, o centro pontino da micção também conhecido como núcleo de Barrington ou região M fica ativado resultando em relaxamento do esfíncter uretral e contração detrusora. Duas vias distintas partem do centro pontino da micção: uma via direta que através do neurônio pré-ganglionar parassimpático é responsável por estimular diretamente o músculo detrusor, e outra via indireta, que passa pela formação reticular medial e promove o relaxamento esfinteriano. Deste modo, o núcleo de Barrington tem a importante função de iniciar a micção com total esvaziamento vesical (JUC *et al.*, 2011).

A substância cinzenta periaquedutal participa também do processo da micção, enviando fortes impulsos estimulatórios ao centro pontino da micção na vigência de distensão detrusora. No entanto, o processo de esvaziamento se encerra quando neurônios que pertencem ao centro pontino da continência também conhecido como região L produzem estímulos capazes de excitar a musculatura pélvica e contrair o esfíncter uretral, finalizando deste modo, a micção e iniciando um novo processo de relaxamento do detrusor (JUC *et al.*, 2011).

Em indivíduos normais, a micção só é iniciada em situações socialmente seguras graças às modulações dos centros suprapontinos, com a participação de estruturas

cerebrais importantes como o córtex pré-motor medial, núcleos da base, cerebelo, ínsula e hipotálamo (JUC *et al.*, 2011).

Durante a micção ocorre o predomínio do sistema parassimpático através do nervo pélvico com contração do detrusor e aumento da pressão vesical e relaxamento do esfíncter uretral externo (SANTOS *et al.*, 2006).

Conforme a FIGURA 2, os impulsos inibitórios que partem do córtex pré-frontal e centro pontino da micção são removidos e os impulsos aferentes são capazes de iniciar a micção. As atividades dos nervos hipogástrico e pudendo são inibidas e o esfíncter uretral relaxa, bem como a bexiga se contrai pela ação do nervo pélvico, promovendo o esvaziamento vesical.

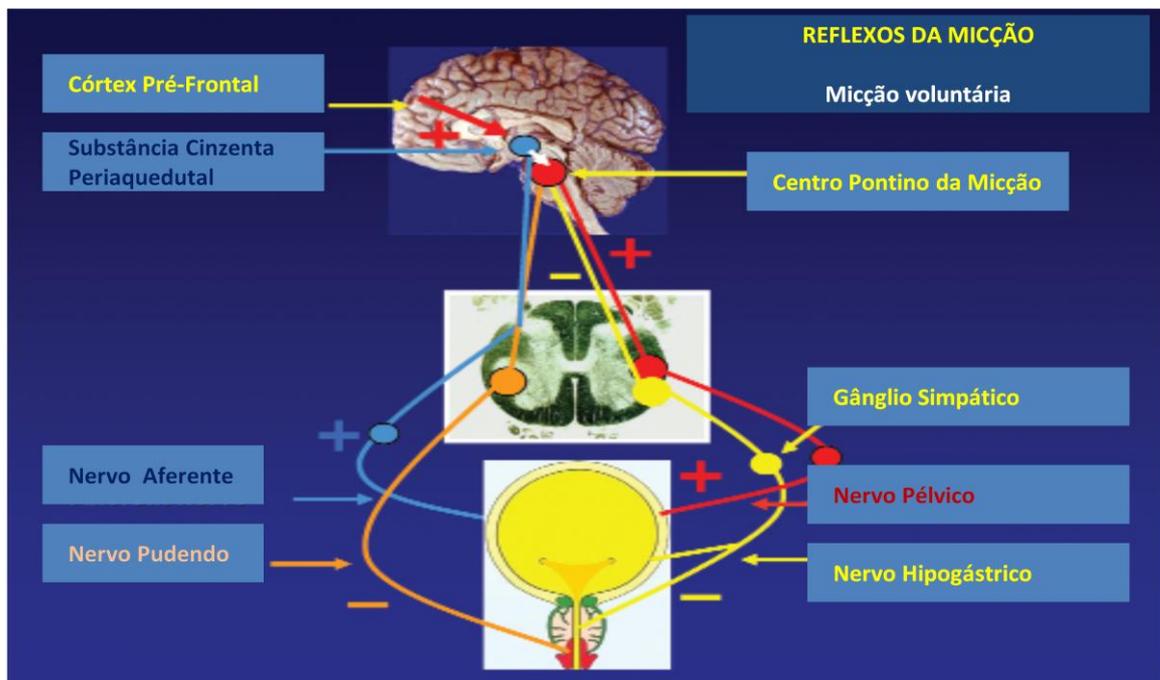


FIGURA 2. Atividade dos reflexos da micção durante o esvaziamento voluntário

Fonte: Andersson *et al.*, 2009 - Pharmacological Treatment of Urinary Incontinence

Em lactentes, por ainda não terem o controle voluntário da micção, o arco-reflexo irá desencadear uma contração detrusora potente levando à micção involuntária. À medida que progride a mielinização e o treinamento esfíncteriano da criança, as funções inibitórias centrais suprimem o reflexo sacral e o indivíduo urina quando é conveniente (TANAGHO, SCHMIDT, 1994).

Deste modo, a atividade vesical cíclica composta pela fase longa de enchimento ou diástole vesical e a breve fase de esvaziamento ou sístole vesical para serem eficazes, necessitam que o sistema nervoso periférico e central, o detrusor, a uretra posterior e o

esfíncter externo se interajam corretamente (MENESES, 2000; SCHRÖDER, THUROFF, 2010).

Em síntese, a função da bexiga em armazenar volumes crescentes de urina sob baixa pressão e promover o seu esvaziamento voluntário e completo envolve a integridade das vias aferentes e eferentes do sistema nervoso simpático, parassimpático e somático. A micção inicia-se com o relaxamento da região do assoalho pélvico e contração do músculo liso da bexiga. Os nervos somáticos controlam a atividade do esfíncter uretral estriado. Já o sistema nervoso central regula a decisão de como e quando a micção deve acontecer (SCHRÖDER, THUROFF, 2010).

2.1.2. Desenvolvimento da continência urinária

O desenvolvimento do controle voluntário da micção de acordo com os padrões considerados socialmente aceitos requer maturação e perfeita interação entre o sistema nervoso central e periférico (EVANS, SHENOY, 2003).

Com o advento da ultrassonografia, é possível avaliar o funcionamento do trato urinário fetal, no qual a filtração glomerular e a produção de urina se iniciam por volta da 9ª semana de vida intraútero e a presença de urina na bexiga fetal pode ser visibilizada a partir da 11ª semana. A urina é eliminada no líquido amniótico e é formada em grande parte por água. Com 18 semanas estima-se que a produção de urina pelo feto seja de 0,3 ml/h a 0,6ml/h. Com 25 semanas estima-se em 3,3ml/h, aumentando gradativamente até atingir 26ml/h com 39 semanas e a partir daí começa a declinar progressivamente com a proximidade do nascimento (DERTKIGIL *et al.*, 2005).

Acredita-se que na fase fetal e neonatal, o reflexo da micção esteja sob controle do centro pontino da micção e que, no período pós-natal imediato, ocorra uma reorganização das conexões sinápticas e vias neurais pré-existentes envolvidas no controle vesical (GOELLNER *et al.*, 1981; OHEL *et al.*, 1995).

É estimado que os recém-nascidos esvaziem a bexiga cerca de 20 vezes ao dia (EVANS, SHENOY, 2003). Acima de seis meses, diminui-se a frequência miccional do bebê para 10 a 15 vezes ao dia e aumenta o volume urinário, bem como a capacidade vesical (GOELLNER *et al.*, 1981).

Estudo realizado com 58 crianças saudáveis até os três anos de idade mostrou que 33% dos lactentes com três meses de vida poderiam interromper a micção deixando um resíduo pós-miccional e que esta condição mostrou-se rara após os dois anos. Esta condição no lactente pode ser explicada pela imaturidade fisiológica devido à falta de coordenação entre o esfíncter externo e o músculo detrusor, causando interrupção do fluxo urinário antes da bexiga se esvaziar completamente (JANSSON *et al.*, 2000).

A criança até aproximadamente o 2º ano de vida não tem o controle voluntário da micção, apesar de já existirem conexões do reflexo da micção para o córtex cerebral, mas que ainda estão funcionalmente imaturas (SILLÉN, 2001). Entre o 1º e o 2º ano de vida, a criança começa a reconhecer as sensações da bexiga repleta e da micção eminente, mas ainda não consegue permanecer seca, tendo uma frequência miccional de oito a dez vezes ao dia (KAEFER *et al.*, 1997).

O controle esfinteriano é um indicador do desenvolvimento infantil e um desafio para as crianças, os pais e/ou cuidadores. A aquisição deste controle é um dos passos para a criança tornar-se autossuficiente ocorrendo em idade variável, pois o seu aprendizado é influenciado por fatores fisiológicos, psicológicos e socioculturais. Com isto não se pode estabelecer uma cronologia universal para o controle esfinteriano (POLAHA *et al.*, 2002; MOTA, BARROS, 2008), mas sabe-se que a continência fecal usualmente precede a continência urinária (ISSENMAN *et al.*, 2000; COWARD, SALEEM, 2001). As meninas geralmente adquirem o controle esfinteriano mais cedo que os meninos, em virtude de amadurecerem e desenvolverem habilidades como falar, tirar e colocar roupas e seguir ordens mais precocemente (COWARD, SALEEM, 2001; MOTA, BARROS, 2008).

Muitos pais têm dificuldade de decidir o momento adequado do início do treinamento esfinteriano do seu filho. É importante que os pais sejam orientados pelos profissionais de saúde sobre os sinais do desenvolvimento nas áreas cognitiva e motora que indicam estar a criança pronta para iniciar o treinamento (BLUM *et al.*, 2003).

O treinamento esfinteriano é um dos desafios na infância e envolve uma complexa integração entre os mecanismos neurológicos, muscular e comportamental. Há sessenta anos este treinamento era feito precocemente na criança, antes dos 18 meses de idade. Com o advento das fraldas descartáveis e a falta de tempo dos pais que trabalham fora, o treinamento passou a ser iniciado geralmente entre 18 e 24 meses (VERMANDEL *et al.*, 2008).

O treinamento esfinteriano geralmente é finalizado aos 24 a 36 meses de idade, podendo avançar até os 48 meses (VERMANDEL *et al.*, 2008). Uma criança pode ser considerada com controle esfinteriano quando é capaz de manter-se seca e limpa, sem perdas urinárias ou fecais. Ela estará completamente treinada quando adquire consciência de sua própria necessidade de urinar e evacuar, podendo usar o vaso sanitário ou penico sem a ajuda ou supervisão dos pais. A aquisição da independência para o uso do banheiro compreende: perceber a necessidade, caminhar até o vaso ou penico, retirar a roupa, assentar no vaso ou penico, urinar ou evacuar, limpar-se, vestir-se, dar a descarga, lavar as mãos e retornar para o local onde estava. Para realizar toda esta etapa é preciso que a criança tenha domínio da linguagem, desenvolvimento motor, sensorial, neurológico e

social. Vale ressaltar que o temperamento da criança e os estímulos que ela recebe dos pais ou cuidadores influenciam no treinamento (MOTA, BARROS, 2008).

Estudos recentes apontam que o treinamento esfinteriano inadequado pode causar transtornos urinários e intestinais persistentes, como incontinência urinária, enurese noturna, infecção urinária de repetição, encoprese e constipação intestinal na infância (BLUM *et al.*; 2003, MOTA, BARROS, 2008). Considera-se como inadequado, o treinamento esfinteriano realizado precocemente sem que a criança tenha desenvolvido as habilidades necessárias ou tardiamente, mantendo o uso prolongado da fralda mesmo com adequado desenvolvimento motor e de linguagem. Tem se observado também, que hábito urinário aprendido de forma inadequada e posição incorreta assumida pela criança no vaso sanitário ou penico durante a evacuação ou micção corroboram para esta situação (MOTA, BARROS, 2008).

Deste modo, para se obter um sucesso no treinamento esfinteriano é necessário levar em conta a etapa de desenvolvimento que a criança se encontra e as habilidades necessárias para realizá-lo de forma correta. Também se deve considerar a infraestrutura, com o uso de penico adequado ao tamanho da criança ou do vaso sanitário com redutor e um suporte para os pés a fim de garantir uma posição adequada, para atingir o relaxamento do assoalho pélvico e esvaziamento vesical completo (JANSSON *et al.*, 2005; MOTA, BARROS, 2008).

2.2. Disfunção do trato urinário inferior

A disfunção do trato urinário inferior (DTUI) corresponde a alterações que podem comprometer a fase de enchimento ou esvaziamento vesical em decorrência de problemas anatômicos, neurológicos ou funcionais. As causas funcionais estão relacionadas com a demora da maturação do controle neurológico do trato urinário inferior ou devido ao comportamento anormal adquirido durante o período de treinamento do controle do esfíncter urinário (NORGAARD *et al.*, 1998).

A disfunção da bexiga é extremamente complexa devido à multiplicidade de fatores ou processos que podem influenciar o armazenamento e esvaziamento da urina, incluindo o órgão em si (músculo liso, urotélio, tecido conjuntivo e matriz), a contração muscular e o sistema contrátil, as mensagens humoral e endócrina e, não menos importante, todo o neuroeixo a partir de neurônios pós-ganglionares através da medula espinhal e do tronco encefálico para o córtex cerebral. Em cada nível do sistema de sinalização intracelular e intercelular há um papel local que pode afetar o desempenho da bexiga e do sistema de controle reflexo em geral (TUTTLE, 2010).

A DTUI é capaz de comprometer significativamente a qualidade de vida dos pacientes, sobretudo crianças na fase escolar e adolescência, na qual a incapacidade de controlar os esfíncteres, revelada pelo inconveniente sintoma da incontinência urinária e até fecal, leva aos transtornos emocionais. Com isto a criança sofre com a baixa de autoestima, insegurança, angústia e diminuição do convívio social, que também acaba afetando os pais e a dinâmica familiar.

Neste estudo só serão abordados as disfunções de origem neurológica, denominadas bexiga neurogênica, as não neurológicas, de causa funcional conhecidas como distúrbio funcional do trato urinário inferior e as de causa estrutural.

2.2.1. Bexiga neurogênica

Trata-se de uma disfunção do trato urinário inferior decorrente de uma lesão em algum nível do sistema nervoso, seja o córtex cerebral, a medula espinhal ou o sistema nervoso periférico. Nas crianças, esta disfunção se deve predominantemente aos defeitos do tubo neural, denominado de mielodisplasia, que inclui: mielomeningocele, meningocele, lipomeningocele, e espinha bífida oculta (VERPOORTEN, BUYSE, 2008).

Dentre os disrafismos neuroespinhais, a espinha bífida aberta como a mielomeningocele (MMC) é a causa mais comum de bexiga neurogênica (ATALA, BAUER, 1999; VERPOORTEN, BUYSE, 2008; WOODHOUSE, 2008; THORUP *et al.*, 2010). Na mielodisplasia oculta, a lesão não é aberta e frequentemente não há sinais óbvios de lesão neurológica. O diagnóstico pode ser feito pela ressonância magnética, embora em cerca de 90% dos pacientes existe uma alteração cutânea sacral que consiste na presença de manchas cutâneas, sinus, tufo de cabelo, malformação vascular dérmica ou lipoma subdérmico (BAUER, 2008; CASTRO *et al.*, 2010).

A incidência de espinha bífida no mundo varia de 0,3 a 4,5 por 1.000 nascidos vivos (JONG *et al.*, 2008) e a prevalência de mielomeningocele varia de 0,1 a 1 por 1000 nascidos vivos (CASTRO *et al.*, 2010). Embora muitas das crianças com bexiga neurogênica nasçam com o TUS normal, existe o risco de elas desenvolverem a deterioração do trato urinário superior devido ao aumento da pressão de enchimento do detrusor, à dissinergia detrusor-esfincteriana, ao resíduo pós-miccional, à infecção urinária com ou sem o refluxo vesicoureteral (THORUP *et al.*, 2010). A lesão neurológica produzida pelo disrafismo medular influencia a função do trato urinário inferior de forma variável e não pode ser predita simplesmente pelo olhar da alteração espinhal ou pela função neurológica dos membros inferiores (BAUER *et al.*, 2002a). Em crianças com mielodisplasia, a deterioração do trato urinário superior e a incontinência urinária são os problemas urológicos mais comuns (TANAKA *et al.*, 2008).

Na Inglaterra, somente 60% das crianças com espinha bífida têm sobrevivido na fase adulta. Em todas as idades, a falência renal é a causa mais comum de morte. Em crianças, o risco de insuficiência renal é fortemente relacionado com o nível sensorial da medula espinhal acometido. A perda da função renal é rara quando o nível acometido está abaixo de L4, enquanto é mais frequente com lesões acima de T10. Entretanto o comprometimento renal pode acontecer até mesmo em defeitos aparentemente menores do tubo neural, como na espinha bífida oculta (WOODHOUSE, 2008), cujo diagnóstico pode ser subestimado por se apresentar com sintomas pouco evidentes (CASTRO *et al.*, 2010).

A MMC ocorre por um fechamento anormal do canal vertebral entre o 18º e o 35º dia de gestação, com herniação da medula espinhal, raízes nervosas e meninges, apresentando-se como uma massa cística recoberta por uma fina membrana sujeita a ruptura e posterior lesão neural em qualquer ponto da coluna vertebral (BAUER, 2002a). Cerca de 80% dos casos (WU *et al.*, 1997) têm localização lombossacral e observa-se menor frequência nas áreas torácicas e cervicais, o que se justifica por estas regiões se fecharem mais tardiamente durante a formação fetal (BAUER, 2008; CASTRO *et al.*, 2010; THORUP *et al.*, 2010).

O diagnóstico da MMC pode ser realizado intraútero através do ultrassom morfológico e da dosagem, entre a 14ª e a 16ª semanas de gestação, da α -fetoproteína no líquido amniótico, cujo valor encontra-se elevado (SOUZA *et al.*, 1994; COWARD, SALEEM, 2001). A incidência de defeitos do tubo neural em bebês tem diminuído nos últimos 30 anos no mundo ocidental com o advento da profilaxia com ácido fólico e a introdução deste componente nos farináceos. Recomenda-se iniciar o seu uso três meses antes da concepção e mantê-lo durante o primeiro trimestre de gravidez (WOODHOUSE, 2008).

As sequelas decorrentes da MMC dependem da localização, extensão e intensidade da lesão. A mobilidade, a força muscular e a sensibilidade também poderão estar comprometidas, chegando até paraplegia ou tetraplegia. Outras malformações associadas à MMC são a de Arnold Chiari, com obstrução do IV ventrículo cerebral devido à herniação das tonsilas cerebelares para o forame Magnum, a hidrocefalia que acomete 85% dos casos (EDELSTEIN *et al.*, 1995; SILVERI *et al.*, 1997) e o pé torto congênito. A hidrocefalia ocorre em 100% das MMC torácicas, 78% das lombares e em 50% das sacrais (SOUZA *et al.*, 1994). A maioria dos pacientes (94%) terá alguma anormalidade no funcionamento do trato urinário e intestinal.

Quase todos os pacientes com mielomeningocele têm bexiga neurogênica. Isto pode afetar adversamente a continência urinária e a qualidade de vida, e conduzir à deterioração progressiva do trato urinário superior e à doença renal crônica. Trinta a 40% das crianças com mielomeningocele desenvolvem algum grau de disfunção renal. Esta

complicação pode ser prevenida ou atenuada através do tratamento adequado para reduzir as pressões da bexiga e minimizar a estase de urina (MÜLLER *et al.*, 2002).

Desde a introdução do tratamento intensivo das crianças com espinha bífida, tem havido uma redução acentuada na progressão para a fase final da doença renal crônica (DRC). Recém-nascidos com dissinergia detrusor-esfincteriana que não são tratados desenvolvem lesão do trato urinário superior no primeiro ano de vida, que se inicia precocemente logo após o nascimento e, em alguns casos, mesmo durante a vida fetal (BAUER *et al.*, 2012). Caso a insuficiência renal não seja tratada, a morte no primeiro ano de vida pode ser tão elevada quanto a 20%. É essencial que os pacientes sejam seguidos ainda no primeiro ano de vida, a fim de se detectar sinais precoces de dilatação renal e ureteral que podem levar à doença renal crônica (DIK *et al.*, 2006).

A lesão medular deve ser fechada cirurgicamente dentro das primeiras 72 horas após o nascimento, medida que reduz o risco de infecção do sistema nervoso central (BURKE, LIPTAK, 2011). As complicações do fechamento incluem vazamento de líquido, infecção e tumor dermóide (MCLONE, DIAS, 1991-1992).

Estudos mostram que esta conduta reduziu complicações como meningite, epilepsia tardia, retardo no desenvolvimento psicomotor e medula presa devido à formação fibrótica na membrana aracnóide lombar (AKAR, 1995). Além do mais, houve uma redução da mortalidade que passou de 85% a 90% em 10 anos quando não tratada cirurgicamente para 50% em 10 anos quando realizado a cirurgia (PERRY *et al.*, 2002). Entretanto, outro estudo aponta que o tempo de reparo neurocirúrgico primário das crianças que nascem com MMC tem influência significativa no prognóstico referente ao funcionamento vesical e recomenda que o fechamento da lesão medular seja realizado no primeiro dia de vida, uma vez que esta intervenção parece ter efeito protetor para o trato urinário inferior (TARCAN *et al.*, 2006).

Outra melhora no tratamento dos pacientes com MMC foi quanto ao implante da derivação ventrículo peritoneal (DVP) para os pacientes que evoluem com hidrocefalia, aumentando deste modo a sobrevivência. Diante deste fato, torna-se fundamental que os profissionais da saúde responsáveis pela assistência a estes pacientes tenham conhecimento dos riscos de comprometimento renal e implementem medidas direcionadas ao funcionamento adequado do trato urinário.

Outras causas de disfunção neurogênica envolvendo a medula espinhal incluem: agenesia sacral, medula presa associada com ânus imperfurado e malformação cloacal, tumor medular, mielite transversa e lesões medulares decorrentes de traumas medulares como lesões por acidentes automobilísticos, esporte e outras (BORZYKOWSKI, 2003; VERPOORTEN, BUYSE, 2008). Em relação às anomalias do sistema nervoso central, também se inclui a paralisia cerebral cuja manifestação pode ocorrer precocemente no

período neonatal ou se tornar evidente com o tempo, uma vez que é necessária a mielinização dos axônios e a maturação dos neurônios no gânglio basal antes do aparecimento de sinais como espasticidade, distonia e atetose. Algumas crianças com comprometimento mais leve podem apresentar distúrbios de aprendizagem, déficit de atenção ou hiperatividade (BAUER, 2008).

Desordens envolvendo a função da medula espinhal frequentemente afetam a motilidade coloretal, a sensação anorectal e a função do esfíncter anal. A disfunção intestinal neuropática é comumente vista em crianças com mielomeningocele e agenesia sacral e os sintomas cardinais consistem na constipação crônica e incontinência fecal (BAUER *et al.*, 2012).

A medula presa é uma disfunção induzida pelo estiramento da medula espinhal e o conus, causada pela fixação do *filum terminale* a estruturas inelásticas, caudalmente e acontece devido às taxas de crescimento diferentes entre os segmentos ósseos e os elementos neurais (ATALA, BAUER, 1999). Pode ocorrer independentemente ou em associação com qualquer das outras lesões de disrafismo, seja aberta ou fechada (MICHELSON, ASHWAL, 2004). O *filum terminale* é normalmente viscoelástico na natureza, e serve para amortecer os movimentos da coluna vertebral durante a flexão e extensão, sem a aplicação indevida de tração para a medula espinhal em movimento (TUBBS, OAKES, 2004). Na medula presa, a medula espinhal está presa caudalmente a estruturas anormalmente inelásticas, tal como um filum fibroso ou infiltrado por gordura, tumor, meningoceles ou mielomeningocele, cicatrizes, ou septos. A disfunção progressiva ocorre devido ao movimento repetido de extensão e flexão da coluna vertebral e tem sido atribuída ao crescimento diferencial da coluna vertebral, em comparação com a medula espinhal (YAMADA *et al.*, 2004).

A medula presa se manifesta no lactente e crianças mais jovens com disfunção motora e sensorial que pode incluir anormalidade da marcha e perda do controle vesical e/ou intestinal. As crianças mais velhas e adolescentes se queixam de dor na região lombossacra, períneo e pernas e fraqueza das extremidades inferiores (HERTZLER *et al.*, 2010; BAUER *et al.*, 2012).

2.2.1.1. Classificação da bexiga neurogênica

A classificação do distúrbio neurológico tem como objetivo facilitar a compreensão e o manuseio da doença subjacente. No entanto na criança, a localização da lesão neurológica e a extensão da lesão congênita têm uma correlação pobre com a evolução clínica. Desta forma, as classificações funcional e urodinâmica são mais úteis para

a definição da extensão da doença e o planejamento do tratamento (WEBB *et al.*, 1990; ZOLLER *et al.*, 1991; PALMER *et al.*, 1997; ZERMANN *et al.*, 1997; GHONEIM *et al.*, 1998).

O detrusor e o esfíncter urinário são duas unidades que trabalham em harmonia como uma unidade funcional única. Para definir o padrão da disfunção da bexiga é necessário avaliar o estado de cada unidade (WEBB *et al.*, 1990; ZOLLER *et al.*, 1991; PALMER *et al.*, 1997; ZERMANN *et al.*, 1997; GHONEIM *et al.*, 1998). Deste modo, podem ser observadas as seguintes condições:

- Detrusor hiperativo com contrações não inibidas, bexiga de baixa capacidade e baixa complacência.
- Detrusor hipoativo sem contrações.
- Esfíncter hiperativo causando obstrução funcional.
- Esfíncter hipoativo sem resistência ao fluxo urinário levando a incontinência de esforço.

Estas condições podem existir em diferentes combinações (WEBB *et al.*, 1990; ZOLLER *et al.*, 1991; PALMER *et al.*, 1997; ZERMANN *et al.*, 1997; GHONEIM *et al.*, 1998), permitindo classificar a disfunção detrusor-esfincteriana em 4 tipos:

- 1-Detrusor hiperativo com hiperatividade do esfíncter (dissinergia).
- 2-Detrusor hiperativo com esfíncter normal ou hipoativo.
- 3-Detrusor hipoativo com esfíncter hiperativo.
- 4-Detrusor hipoativo com esfíncter hipoativo

A presença de hiperatividade do detrusor durante o enchimento com ou sem diminuição da capacidade vesical e da complacência geralmente ocorre quando há lesão do neurônio motor superior e, na maioria das vezes, é acompanhada por hiperatividade do esfíncter e incapacidade de relaxamento do esfíncter urinário. A lesão do neurônio motor inferior é considerada quando as contrações do detrusor são fracas ou ausentes e o esfíncter é hipoativo. A investigação urodinâmica permite estabelecer o plano de tratamento adequado para cada paciente (WEBB *et al.*, 1990; ZOLLER *et al.*, 1991; PALMER *et al.*, 1997; ZERMANN *et al.*, 1997; GHONEIM *et al.*, 1998).

Para as crianças, especialmente os lactentes, a combinação entre esfíncter e detrusor hiperativos pode causar alta pressão vesical com risco de lesão do trato urinário superior como hidronefrose, refluxo vesicoureteral e cicatriz renal. No entanto, detrusor e esfíncter hipoativos se associam a uma condição de armazenamento com baixa pressão e, portanto baixo risco de lesão renal (WEBB *et al.*, 1990; ZOLLER *et al.*, 1991; PALMER *et al.*, 1997; ZERMANN *et al.*, 1997; GHONEIM *et al.*, 1998).

Pesquisadores têm constatado que crianças com bexiga neurogênica e que evoluem com dissinergia detrusor-esfincteriana ou pressão do detrusor maior que 40 cm H₂O

durante o enchimento ou esvaziamento vesical têm significativamente maior probabilidade de apresentarem o espessamento da parede vesical, que inclui a mucosa/submucosa, o detrusor e a adventícia da bexiga (LEONARDO *et al.*, 2007; TANAKA *et al.*, 2008; MACLELLAN, 2009).

A dissinergia detrusor-esfincteriana caracteriza-se pela falta de coordenação entre a contração do detrusor e o esfíncter externo que se mantém fechado por contração ou por falha no seu relaxamento, dificultando o esvaziamento vesical e associado com elevado volume residual. É o comportamento mais comum do trato urinário nos pacientes com mielodisplasia, atingindo 45% a 70% destes (BAUER, 2003; WANG *et al.*, 2006). Perdas urinárias ocorrem por transbordamento quando a bexiga atinge o máximo de sua capacidade e complacência. A disúria, o jato intermitente fraco, às vezes em gotejamento, com um esforço abdominal também podem ser observados (MENESES, 2000). A dissinergia tem um prognóstico pior devido ao quadro de obstrução infravesical, gerando uma pressão vesical significativamente elevada, hipertrofia de detrusor, risco de complicações como dilatação do trato urinário superior, infecção do trato urinário, RVU e finalmente, lesão renal. A deterioração do trato urinário superior é a maior causa de morbidade e mortalidade nas crianças com bexiga neurogênica associada à dissinergia detrusor-esfincteriana (WANG *et al.*, 2006), requerendo, portanto, tratamento precoce para minimizar o comprometimento do trato urinário superior (COWARD, SALEEM, 2001).

2.2.2. Distúrbio funcional do trato urinário inferior

É a disfunção do trato urinário inferior de causa funcional que compreende alterações durante a fase de enchimento e/ou esvaziamento do trato urinário inferior, na ausência de afecção neurológica ou obstrução urinária anatômica (BARROSO *et al.*, 2006; LEONARDO *et al.*, 2007; ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008; LORDELO *et al.*, 2010). Teorias relacionam a patogênese desta alteração funcional com a demora na maturação do controle vesical, prolongamento do comportamento vesical infantil e aquisição de hábitos anormais de treinamento esfincteriano (NEVÉUS *et al.*, 2006).

Os sintomas podem ser diurnos, noturnos ou ambos, variável de um dia para o outro ou até relacionados com eventos familiares ou escolares (MENESES, 2000). Clinicamente é caracterizada por alterações na sensação do desejo de urinar, como a urgência miccional, urge incontinência, adiamento da micção com grande repleção vesical levando à perda da capacidade de reconhecer o desejo miccional e conseqüentemente, à perda urinária (MENESES, 2000). Também se pode observar aumento ou diminuição da frequência urinária, noctúria, disúria, hesitação, jato urinário intermitente e fraco, gotejamento pós-miccional, dor na genitália e no trato urinário inferior, persistência do

desejo de urinar após a micção indicando presença do resíduo vesical e até manobras de contenção para evitar perdas urinárias (MENESES, 2000; NEVÉUS *et al.*, 2006; LORDELO *et al.*, 2007).

A constipação intestinal e a encoprese são comuns entre estes pacientes, já que as contrações do assoalho pélvico durante as manobras de contenção urinária desencadeiam a retenção fecal, que quando crônica, resulta em escapes fecais (FONSECA, MONTEIRO, 2004).

A etiologia deste tipo de disfunção pode ser incerta, mas acredita-se que esteja relacionada com uma tendência genética, imaturidade neurológica (MENESES, 2000), treinamento esfinteriano, hábitos miccionais adquiridos, problemas emocionais, estresse, abuso sexual ou até causa desconhecida (ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008).

O distúrbio funcional do trato urinário inferior é um problema comum na população pediátrica. Até 20% das crianças entre quatro a seis anos de idade experimentam perda urinária diurna ocupacional e em 3% os acidentes ocorrem duas ou mais vezes por semana (SURESHKUMAR *et al.*, 2000). Estudo aponta que a incontinência urinária de origem não neurológica tem incidência de aproximadamente 1,7% a 8,4% em crianças de sete anos de idade, acometendo mais meninas que meninos (NIJMAN, 2000). Entretanto a prevalência da incontinência urinária diminui 1% a 2% ao ano na faixa etária dos 10 aos 16 anos (NIJMAN, 2000). Estudo realizado no nosso meio por Vaz *et al.* (2012) investigou a presença de sintomas do trato urinário inferior em 739 crianças de seis a 12 anos. Os sintomas do TUI foram detectados em 161 (21,8%) das crianças e a incontinência urinária noturna foi o sintoma mais prevalente, detectado em 30,7% das crianças. Os sintomas foram mais frequentes nas meninas entre seis e oito anos de idade e naqueles que frequentavam escola com alto risco social (VAZ *et al.*, 2012).

O diagnóstico depende da habilidade do profissional de saúde, e na maioria das vezes ele é feito a partir de uma consulta devido à infecção urinária de repetição, ao refluxo vesicoureteral ou à enurese noturna (MENESES, 2000).

O distúrbio funcional ocupa um importante lugar entre as causas de perda urinária e infecções do trato urinário, sobretudo em crianças a partir de cinco anos de idade podendo se associar à infecção urinária, hidronefrose, RVU e risco de lesão renal.

De acordo com a padronização da terminologia da função do trato urinário inferior em crianças e adolescentes definida pela *International Children's Continence Society* (ICCS, 2006) as disfunções do trato urinário inferior de causa funcional se classificam em enurese e condições diurnas (NEVÉUS *et al.*, 2006).

2.2.2.1. Enurese

Conforme a ICCS (2006), enurese é sinônimo de incontinência urinária intermitente noturna, no qual a perda de urina acontece durante o sono e a partir de cinco anos de idade. É o distúrbio funcional mais comum na infância. A enurese pode se apresentar sem nenhum outro sintoma do trato urinário inferior e sem história de disfunção vesical, sendo denominada enurese monossintomática. No entanto, quando além da incontinência noturna existe algum outro sintoma diurno do trato urinário inferior, trata-se de enurese não-monossintomática, condição que será abordada neste estudo.

Os sintomas do trato urinário inferior considerados nesta definição são: incontinência urinária diurna, aumento ou diminuição da frequência miccional, urgência, hesitação, esforço miccional, jato fraco, sensação de esvaziamento incompleto e gotejamento pós-miccional (NEVÉUS *et al.*, 2006).

2.2.2.2. Condições diurnas

A ICCS (2006) recomenda avaliar quatro parâmetros importantes nos pacientes com DTUI que são: a incontinência urinária (presença ou ausência e frequência), a frequência miccional, o volume urinado e a ingestão de líquidos (NEVÉUS *et al.*, 2006).

A incontinência urinária diurna, sintoma central das condições diurnas, é definida como a perda involuntária de urina, podendo ser contínua ou intermitente. A incontinência contínua caracteriza-se por uma perda constante de urina e quase sempre está associada a malformações congênitas, como o ureter ectópico. A incontinência intermitente é a perda de urina durante o dia em pequena quantidade e pode ocorrer também durante a noite sendo aplicável à criança a partir dos cinco anos de idade (NEVÉUS *et al.*, 2006).

A incontinência urinária frequentemente pode levar à preocupação e ansiedade nas crianças e nos pais e requer investigação para a detecção de sinais físicos, neurológicos e anomalias anatômicas a fim de receber o tratamento adequado, sobretudo, para as alterações que podem estar associadas, como a infecção urinária, a hidronefrose e o espessamento da parede vesical (SAFARINEJAD, 2007).

As condições diurnas compreendem os seguintes subgrupos: a bexiga hiperativa, o adiamento da micção, a bexiga hipoativa, a micção disfuncional, a obstrução, a incontinência de esforço, o refluxo vaginal, a incontinência do riso e a síndrome da disfunção das eliminações (NEVÉUS *et al.*, 2006). No entanto, uma única criança pode apresentar-se com uma determinada DTUI e evoluir para outras formas de disfunção (NEVÉUS *et al.*, 2006).

2.2.2.2.1. Bexiga hiperativa

É definida pela presença de contrações involuntárias do detrusor, espontâneas ou provocadas, durante a fase de enchimento vesical (ABRAMS *et al.*, 2010). A bexiga hiperativa é a segunda mais comum dos distúrbios funcionais em crianças. Também é conhecida como hiperatividade do detrusor, síndrome da bexiga hiperativa, bexiga infantil persistente e hipertonia do detrusor. Os sintomas mais observados em crianças com hiperreflexia do detrusor são urgência miccional e a urge-incontinência, com escapes urinários frequentes (EVANS, SHENOY, 2003; NÉVEUS *et al.*, 2006).

A etiologia da bexiga hiperativa não é bem conhecida, acredita-se que seja multifatorial. Em algumas crianças a bexiga hiperativa é justificada pela demora na aquisição da inibição cortical, de controle voluntário, sobre as contrações involuntárias do detrusor no decorrer do desenvolvimento da continência. Este atraso na coordenação vesicoesfincteriana desencadeia contrações involuntárias do detrusor e voluntárias do esfíncter uretral externo com conseqüente aumento da pressão intravesical.

Algumas condições podem precipitar a hiperatividade vesical, tais como infecção urinária recorrente sem causa anatômica devido à irritação da mucosa vesical desencadeando contrações detrusoras prematuras. A constipação intestinal ocasiona aumento da massa fecal inerte no reto e sigmóide que pode pressionar a parede vesical com diminuição da capacidade vesical funcional e estimulação dos receptores de distensão na parede vesical, ocasionando então, contrações do detrusor (FRANCO, 2007a).

A bexiga hiperativa também pode ter origem miogênica com base na teoria que perdura por muitos anos, na qual anormalidades miogênicas são a causa primária da bexiga hiperativa. Pacientes com desordens psiquiátricas, de comportamento e de aprendizagem podem cursar com este tipo de bexiga (FRANCO, 2007a).

Na tentativa de evitar as perdas urinárias, surgem contrações voluntárias do assoalho pélvico através das manobras de contenção, tais como agachar, cruzar as pernas ou comprimir o períneo com os calcanhares (FRANCO, 2007a). Em razão disto, as micções são cada vez mais raras, iniciando um processo de esvaziamento incompleto, com formação de urina residual e maior vulnerabilidade às infecções urinárias (MENESES, 2000; URAL *et al.*, 2008).

2.2.2.2.2. Adiamento da micção

Esta condição geralmente acompanha crianças com distúrbios psicológicos ou alteração do comportamento. Caracteriza-se pelo adiamento da micção usando as manobras de contenção e diminuição da frequência miccional capaz de deixar a bexiga muito cheia. Com isto a criança pode evoluir com urgência miccional (NEVÉUS *et al.*, 2006)

e ficar predisposta à infecção urinária devido à estase de urina e diminuição da perfusão sanguínea na parede vesical levando ao enfraquecimento das células de defesa desta parede. A criança pode também restringir a ingestão de líquidos com o intuito de reduzir as perdas urinárias e propiciar um maior intervalo entre as micções (ATALA, BAUER, 1999).

A frequência miccional varia com a idade. Para as crianças que já atingiram a idade de treinamento esfinteriano a frequência miccional normal varia entre três a sete micções por dia. Algumas crianças esvaziam a bexiga apenas duas vezes ao dia. Determinadas crianças desenvolvem o medo estranho de contaminação ao usar o banheiro ou têm mania de limpeza. Outras podem apenas esvaziar parcialmente a bexiga para controlar o desconforto da repleção vesical devido à pressa para retornar à brincadeira ou a alguma atividade mais interessante que esteja fazendo. Este padrão miccional pode levar ao aumento da capacidade vesical e do volume residual com subsequente diminuição do estímulo para esvaziar e às vezes até a incontinência por transbordamento diante da bexiga cronicamente distendida (ATALA, BAUER, 1999).

2.2.2.2.3. Bexiga hipoativa

As crianças com bexiga hipoativa apresentam uma baixa frequência miccional e necessitam aumentar a pressão intra-abdominal, geralmente pela manobra de Valsalva, para iniciar, manter ou completar o esvaziamento vesical (NEVÉUS *et al.*, 2006). Isto é causado pela hipoatividade do detrusor com contrações não sustentáveis. O padrão do fluxo urinário é fracionado e na maioria das vezes deixa urina residual que favorece a recorrência das infecções urinárias. Pode ocorrer a incontinência por transbordamento e a capacidade vesical é aumentada (ATALA, BAUER, 1999).

2.2.2.2.4. Micção disfuncional

A micção disfuncional corresponde a uma incapacidade de relaxamento do esfíncter urinário ou dos músculos do assoalho pélvico durante a micção e está associada com enurese, incontinência urinária, RVU e infecção do trato urinário (KAJBAFZADEH *et al.*, 2011). A criança com micção disfuncional geralmente contrai o esfíncter uretral durante a micção e a disfunção ocorre apenas durante a fase de micção (NEVÉUS *et al.*, 2006).

Não há uma causa definida para a micção disfuncional e não há alteração neurológica subjacente. É possível que um detrusor hiperativo seja a causa da hiperatividade dos músculos do assoalho pélvico cujo relaxamento durante a micção é insuficiente (AUSTIN, RITCHEY, 2000). O comprometimento do relaxamento dos músculos do assoalho pélvico durante a micção também pode ser uma condição adotada durante os anos de treinamento esfinteriano, seguindo episódios de disúria ou constipação ou ser

secundário ao abuso sexual. O ambiente da criança, especialmente as condições dos banheiros, pode agravar as alterações miccionais (COOPER *et al.*, 2003). Os sinais iniciais de micção disfuncional mostram uma hiperatividade compensatória do detrusor associada à incapacidade de esvaziamento. Estes incluem bexiga de baixa capacidade, aumento da espessura e redução da contratilidade do detrusor, comprometimento do relaxamento do esfíncter urinário/músculos do assoalho pélvico, jato urinário fraco ou interrompido e grande resíduo pós miccional. Pode ocorrer em 4,2% a 32% das crianças que apresentam problemas de perdas urinárias (CHASE *et al.*, 2010).

Podem ser detectadas alterações ultrassonográficas renais, refluxo vesicoureteral secundário, perda fecal e constipação. A alteração mantida do esvaziamento vesical está associada com alterações do enchimento como hiperatividade fásica do detrusor e relaxamento uretral inadequado. Com o tempo, o quadro pode progredir para uma hiperdistensão do detrusor que se torna hipoativo associada com retenção urinária crônica (GLAZIER *et al.*, 1997; CHASE *et al.*, 2010).

As consequências da micção disfuncional associada com retenção urinária crônica são parede vesical espessada e trabeculada, aumento da pressão vesical, infecção do trato urinário, RVU e lesão renal. Deste modo, é uma condição de risco para o trato urinário superior. A constipação intestinal com ou sem escapes fecais é outra complicação observada devido ao não relaxamento da musculatura do assoalho pélvico (ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008).

2.2.2.2.5. Obstrução

A obstrução do trato urinário inferior não é comum em crianças, pode ser mecânica ou funcional, estática ou fásica impedindo o fluxo de urina durante o esvaziamento vesical, como nos casos de hipertrofia prostática benigna. Com isto, mantém-se urina residual, pressão elevada de detrusor, diminuição do fluxo urinário e maior predisposição a infecções urinárias recorrentes e acometimento do trato urinário superior, como cicatriz e hidronefrose (NEVÉUS *et al.*, 2006). Os sintomas incluem hesitação, frequência, urgência, jato fraco, dor ou desconforto pélvico na micção, sensação de esvaziamento vesical incompleto e algumas vezes, incontinência urinária (ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008).

2.2.2.2.6. Incontinência de esforço

Esta condição é mais rara na infância, acometendo mais mulheres multíparas e aquelas na terceira idade, que evoluem com enfraquecimento da musculatura do assoalho pélvico ou enfraquecimento esfíncteriano. Caracteriza-se pela perda de pequena quantidade de urina através de atividades da vida diária que exigem esforço e aumentam a pressão

abdominal, como espirrar, tossir, pular, correr, carregar peso entre outras (NEVÉUS *et al.*, 2006).

2.2.2.2.7. Refluxo vaginal

Ocorre mais em meninas na fase da pré-adolescência e manifesta-se por gotejamento de urina dentro de até 10 minutos após a micção normal devido à presença de urina que reflui para o intróito vaginal (NEVÉUS *et al.*, 2006). Pode ocorrer por problemas anatômicos na genitália (ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008) ou pela postura durante a micção ao assentar no vaso sanitário, com pouco afastamento das pernas favorecendo o escoamento de urina para a vagina.

2.2.2.2.8. Incontinência do riso

É uma síndrome rara no qual a perda urinária acontece durante ou imediatamente após uma risada, com esvaziamento vesical aparentemente completo. A função vesical é normal quando a criança não está rindo. Este termo não deve ser confundido e utilizado em crianças que têm bexiga hiperativa, hipocontrátil ou adiamento da micção e apresenta incontinência durante as risadas (NEVÉUS *et al.*, 2006).

A incontinência do riso pode ocorrer em ambos os sexos, apesar de ser mais comum no feminino. Tipicamente inicia-se antes da puberdade, durante a idade escolar e tende a melhorar ou desaparecer com a progressão da idade, embora possa persistir até a vida adulta. Acredita-se que tenha um componente hereditário (EVANS, SHENOY, 2003). A sua exata fisiopatologia ainda é desconhecida, no entanto especula-se que o riso induz a um estado de hipotonia com relaxamento uretral e estimula o reflexo da micção, anulando o mecanismo inibitório central (WILLIAMS, 1984).

2.2.2.2.9. Síndrome da disfunção das eliminações

A função anorretal e do trato urinário inferior estão interligadas. Como resultado, a constipação é frequentemente associada com a disfunção da bexiga com uma frequência que varia de 30% a 88% de crianças com DTUI (O'REGAN *et al.*, 1986). Esta relação entre função anormal do intestino e da bexiga é referida como síndrome de disfunção das eliminações - SDE (KOFF *et al.*, 1998; BOWER *et al.*, 2005).

Embora o mecanismo subjacente não seja totalmente compreendido, duas teorias têm sido propostas para a SDE. A primeira sugere que a distensão retal em crianças constipadas exerce uma pressão direta na parede posterior da bexiga levando à hiperatividade do detrusor ou comprometimento do esvaziamento da bexiga (O'REGAN, YAZBECK, 1985). A segunda proposta se baseia no reconhecimento de que a via neural

uretral e do esfíncter anal é uma única unidade funcional. A contração prolongada do esfíncter anal externo na presença de uma grande quantidade de fezes no reto leva a contração inadequada da musculatura do assoalho pélvico e dissinergia detrusor-esfincteriana secundária (O'REGAN, YAZBECK, 1985). O aumento da atividade do parassimpático também pode estar presente como um resultado da distensão do cólon e reto, o que leva à contração do detrusor. Em uma revisão de 2759 crianças tratadas para RVU em um centro de referência de urologia pediátrica, 36% das meninas e 21% dos meninos com RVU unilateral tinham SDE (CHEN *et al.*, 2004). A análise multivariada mostrou que a SDE não foi independentemente associada seja com ITU ou RVU isoladamente, mas foi fortemente associada com a combinação dos dois.

2.3. Diagnóstico

O diagnóstico das DTUI consiste em uma anamnese detalhada, exame físico, exames laboratoriais e de imagem.

2.3.1. Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico das disfunções do trato urinário inferior de origem funcional ou neurológica é complexo e deve ser feito de maneira cuidadosa iniciando através da história do paciente informada pelos pais, podendo ter a contribuição da criança. No entanto, para os casos de distúrbio funcional do trato urinário inferior, os pais podem falhar na descrição dos sintomas urinários, sobretudo os diurnos, porque os desconhecem ou os consideram normais. Outros pais podem achar que a criança apresenta urge-incontinência devido à preguiça e acaba estendendo a brincadeira até o último momento ao invés de ir diretamente ao banheiro, tão logo surge o desejo miccional. Outras vezes, os pais podem achar que a urgência miccional da criança se deve ao fato dela não ter realizado a micção antes de sair de casa. Usualmente é a perda urinária noturna que faz com que os pais procurem conselho médico, devido aos transtornos causados como molhar o pijama, a roupa de dormir e o colchão, interrompendo o sono dos pais, alterando a rotina familiar, diminuindo a autoestima e a socialização da criança, que na maioria das vezes, se recusa a dormir fora de casa, para evitar situações constrangedoras. Uma anamnese detalhada é de fundamental importância para avaliar e classificar o tipo de disfunção do trato urinário que a criança apresenta (FONSECA, MONTEIRO, 2004).

O profissional de saúde deve ser metódico e a anamnese deve incluir informações detalhadas desde o período perinatal e ao longo do desenvolvimento da criança com enfoque nos sintomas, diurnos e noturnos, frequência semanal e mensal da incontinência urinária e enurese, frequência miccional, manobras de contenção, perdas

fecais e constipação intestinal, infecções urinárias, noctúria, hesitação, urgência miccional e urge-incontinência, fluxo urinário interrompido ou fraco, dor no trato urinário, entre outras. Também são investigados além dos hábitos miccionais, a rotina alimentar e de ingestão de líquidos, as características das eliminações (fezes e urina), o desenvolvimento cognitivo e psicomotor, o rendimento escolar, a história familiar e o comportamento da criança (EVANS, SHENOY, 1999; ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008). O consenso publicado pela ICCS (NEVÉUS *et al.*, 2006) recomenda que as crianças com problemas de continência urinária devam ser avaliadas também quanto aos aspectos emocionais (CHASE *et al.*, 2010).

O exame físico deve compreender a inspeção da região cefálica, na tentativa de verificar a presença ou não de derivação ventrículo peritoneal, visto que muitos pacientes com MMC são acometidos pela hidrocefalia. A palpação do abdome é recomendada à procura de distensão vesical e fezes retidas no intestino. A coluna lombossacra e a genitália externa devem ser avaliadas quanto à localização e tamanho do meato uretral, sensibilidade, condição da pele e mucosa com vistas à dermatite amoniacal ou lesões cutâneas especialmente na região dorsal. A força muscular, o tônus, a sensibilidade e a mobilidade dos membros inferiores são parâmetros importantes de serem avaliados, sobretudo se a criança apresenta doença neurológica como diagnóstico de base. Nesta circunstância a integridade de alguns reflexos deve ser pesquisada, como o reflexo bulbo cavernoso, o reflexo da tosse e o reflexo anocutâneo que, quando normais, indicam que o arco reflexo sacral e o componente motor do nervo pudendo estão preservados. Deve-se atentar também para deformidades como os pés tortos congênitos e a escoliose, possíveis de existir na MMC; desvio da prega interglútea e assimetria das nádegas presentes na agenesia sacral; lipoma subcutâneo, descoloração da pele, depressões, crescimento de pelos no local sugerindo disrafismo neuroespinhal oculto lombossacral. Na região anal deve-se investigar a presença de prolapso retal e diminuição ou perda do tônus do esfíncter anal. A pressão arterial deve ser mensurada principalmente pelo risco de algumas crianças evoluírem com a função renal comprometida decorrente da disfunção do trato urinário inferior (EVANS, SHENOY, 1999; ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008).

O diário miccional é uma ferramenta muito útil para a avaliação da função do trato urinário inferior que consiste no registro dos sintomas miccionais relevantes a partir dos cinco anos de idade, podendo ser realizado em um único dia ou até durante uma semana. Os dados incluídos são o horário e volume das micções, noctúria, episódios de incontinência diurna e de enurese noturna, volume das perdas, outros sintomas de DTUI, horário e tipo de líquidos ingeridos, horário de dormir e de acordar, horário e aspecto das evacuações e encoprese (NEVÉUS *et al.*, 2006). Os episódios de incontinência urinária deverão ser identificados, acrescidos de horário e se necessitou trocar o absorvente, peça íntima ou até

mesmo a roupa, visando estimar a quantidade de urina perdida em leve, moderada ou grande (ABRAMS, 2010).

A determinação do volume de urina residual deverá ser realizada durante a primeira avaliação, desde que o resultado auxilie no diagnóstico e seja determinante para a forma de tratamento, como observado nos pacientes com bexiga neurogênica (ABRAMS *et al.*, 2010). Ele poderá ser obtido através da ultrassonografia ou pelo cateterismo vesical de alívio e é um parâmetro essencial para avaliar a habilidade da criança em esvaziar sua bexiga (BAUER *et al.*, 2012).

2.3.2. Diagnóstico laboratorial e de imagem

O diagnóstico deve ser feito precocemente para se instituir o tratamento adequado, sobretudo em situações de risco como RVU, infecção do trato urinário, dissinergia detrusor-esfincteriana, baixa complacência vesical, pressão intravesical elevada com consequentes alterações na parede vesical que podem causar deterioração do trato urinário superior (VERPOORTEN, BUYSE, 2008).

A solicitação do exame de urina rotina e cultura são úteis para auxiliarem no diagnóstico de infecções urinárias e bactéria assintomática que podem acometer os pacientes com disfunção do trato urinário inferior (ABRAMS, 2010). A infecção urinária é considerada recorrente quando é de difícil controle com a presença de três ou mais episódios de ITU ao ano.

Também são necessários a dosagem de creatinina e o clearance de creatinina a fim de determinar a função renal e o risco de comprometimento renal. Olandoski *et al.*, (2011) sugerem investigar a presença de microalbuminúria e acidose metabólica em crianças portadoras de bexiga neurogênica congênita, visto que a acidose é um marcador de lesão tubular e está comumente relacionada com uropatias obstrutivas e a perda da função renal.

Dentre os diagnósticos de imagem, destacam-se a ultrassonografia renal (USR) e a ultrassonografia da dinâmica da micção (USDM), o estudo urodinâmico, a uretrocistografia miccional (UCM), a cistografia radioisotópica e a cintilografia renal estática (^{99m}Tc -DMSA) e dinâmica (^{99m}Tc -DTPA). Os exames invasivos devem ser indicados para casos mais complexos, como infecções urinárias recorrentes, alterações do trato urinário superior e ausência de resposta às diversas opções de tratamento (NIJMAN *et al.*, 2002). De acordo com as diretrizes da ICCS (2006) sobre a avaliação dos pacientes, a tendência é confiar inicialmente nos exames menos invasivos como a mensuração do resíduo pós-miccional pela ultrassonografia, que pode auxiliar significativamente no diagnóstico (NEVÉUS *et al.*, 2006).

A ultrassonografia é um método não invasivo e prático para a avaliação do trato urinário superior e inferior e diagnosticar o espessamento da parede vesical, o volume de urina residual e a impactação retal de fezes (CHASE *et al.*, 2010). Através do estudo ultrassonográfico renal é possível determinar a presença, tamanho, localização, o aspecto do parênquima, as características do ureter e da bexiga e diagnosticar anormalidades estruturais. O USDM desenvolvido por Filgueiras em 1996 faz parte do protocolo anual de atendimento dos pacientes do Ambulatório de DTUI e permite estudar o trato urinário superior durante o ciclo miccional analisando o enchimento e esvaziamento vesical, determinando, deste modo, a capacidade vesical cistométrica máxima e o resíduo pós-miccional, o aspecto da bexiga, além de identificar a dilatação de pelve, cálices e/ou ureteres, a presença de contrações involuntárias do detrusor e do assoalho pélvico, espessamento da parede vesical e possíveis perdas urinárias. A avaliação ocorre na fase de enchimento rápido quando a hidratação é mais intensa e na de enchimento lento após a criança ter urinado. Este exame tem a vantagem de ser realizado após o enchimento natural da bexiga através da hidratação oral e elimina a possibilidade de interferências na dinâmica vesical, por não necessitar da inserção de cateter uretral ou eletrodos de superfície ou de agulha na região perineal (FILGUEIRAS *et al.*, 2003).

A uretrocistografia miccional (UCM) é um exame radiológico contrastado, invasivo com infusão de contraste iodado diluído em solução fisiológica através de um cateter uretral destinado a avaliar infecção urinária de repetição, refluxo vesicoureteral e anomalias congênitas da bexiga e uretra (TRAVASSOS *et al.*, 2009). Tem a vantagem de determinar o grau do RVU, utilizando a escala de I a V definida pela “*International Reflux Study in Children*” (MAYO, 1998), visualizar a uretra masculina em toda a sua extensão e detalhar anatomicamente a bexiga. As desvantagens são a necessidade de cateterismo vesical e a radiação que o paciente recebe sobretudo na região da genitália (TRAVASSOS *et al.*, 2009).

A cistografia radioisotópica direta usada para a triagem do refluxo vesicoureteral é um exame invasivo, que necessita de cateterização uretral e utiliza radionucleotídeos, com baixas doses de irradiação. Apresenta alta sensibilidade, mas não permite graduar o RVU e também não avalia a bexiga e a uretra quanto às anormalidades e alterações estruturais (MAYO, 1998).

O estudo urodinâmico do trato urinário inferior é capaz de fornecer informações clínicas úteis sobre o funcionamento vesical, o nível pressórico uretral e intravesical, o mecanismo esfinteriano e o padrão miccional (TANAGHO, SCHMIDT, 1994). Apesar do grande progresso na compreensão da fisiopatologia vesical com a introdução deste exame, a sua indicação na população infantil deve ser criteriosa, reservada para situações extremamente necessárias. É um exame invasivo e desconfortável, no qual utiliza a

cateterização uretral e anal para realizar a cistometria e a fluxometria e a implantação de um eletrodo de superfície ou de agulha na região perineal para a eletromiografia, deixando a criança tensa e apreensiva. Além disso, o enchimento vesical não é fisiológico. Devido a estas peculiaridades e à falta de cooperação quando realizado em crianças, ele se torna mais difícil com maior possibilidade de erros nesta faixa etária (MAYO, 1998; LIU *et al.*, 2008). Através da avaliação urodinâmica pode-se determinar a capacidade, a complacência vesical e a sensibilidade vesical, a atividade do detrusor, a pressão na capacidade cistométrica máxima, a velocidade do fluxo urinário, o resíduo pós-miccional e a atividade do esfíncter uretral externo (SANTOS *et al.*, 2006).

A cintilografia renal estática utiliza como radiofármaco, o ácido dimercaptosuccínico marcado com tecnécio (^{99m}Tc -DMSA) que é captado pela cortical renal, ligando-se a proteínas do túbulo proximal. As imagens permitem a avaliação conjunta da morfologia cortical e função tubular renal. A função relativa de cada rim é calculada com base na porcentagem de atividade retida pelo mesmo (GUIDONI *et al.*, 2001). É um método sensível e específico para o diagnóstico de pielonefrite aguda ou cicatriz renal, usado na investigação de infecções do trato urinário em crianças, sobretudo as de repetição (CONWAY, COHN, 1994; DOGANIS *et al.*, 2007). Também tem indicação no diagnóstico de massas ou pseudomassas renais, hidronefrose, malformações, ectopia e atrofia renal. Tem como vantagens ser um procedimento seguro, pois a quantidade de radiação total absorvida é bem inferior aos outros exames de imagem, além de não produzir reações alérgicas e obter imagens de alta resolução.

Outros exames incluídos na propedêutica são raio X simples do abdome para avaliar constipação (PANNEK *et al.*, 2009; KIM *et al.*, 2011) e raio X da coluna lombossacra para detectar lesões ocultas da coluna, apesar da ressonância nuclear magnética ser o exame de escolha para demonstrar a anatomia da coluna vertebral (ATALA, BAUER, 1999), no entanto devido ao custo elevado, ainda não é rotineiramente utilizada no nosso país.

2.4. Tratamento

O tratamento das DTUI pode ser clínico ou cirúrgico, sendo que a forma clínica pode ser farmacológica ou não. É interessante e mais eficaz que o tratamento seja interdisciplinar, com a participação de médicos nefrologistas, urologistas, enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos e assistentes sociais. Também é necessário que seja identificado o tipo de disfunção do trato urinário inferior para que se implemente o tratamento específico para cada situação (MENESES, 2000). Recomenda-se iniciar o tratamento de crianças com bexiga neurogênica de origem congênita

imediatamente após o nascimento para prevenir o acometimento da função renal (OLANDOSKI *et al.*, 2011).

Os objetivos principais do tratamento são preservar a função renal e melhorar a continência urinária (BORZYSKOWSKI, 2003).

Muitos pacientes podem se beneficiar com a uroterapia que é um termo não padronizado usado para se referir ao tratamento não cirúrgico e não farmacológico e consiste na reabilitação do trato urinário inferior. O objetivo da uroterapia é normalizar o padrão miccional e prevenir futuros distúrbios funcionais. Esta modalidade de tratamento compreende uma combinação de educação do paciente com métodos cognitivos, comportamentais e físicos. Fazem parte desta abordagem, a micção com hora marcada, a micção de dois tempos, as manobras de micção e, quando necessário, o cateterismo vesical intermitente limpo. Para os pacientes com distúrbio funcional pode-se acrescentar à uroterapia, o treinamento do assoalho pélvico com a utilização do *biofeedback* e da estimulação elétrica (ABRAMS, WEIN, 2000).

2.4.1. Educação para a Saúde

A educação para a saúde ou terapia comportamental é componente chave para o tratamento da DTUI que compreende orientações necessárias fornecidas pelos profissionais de saúde, em linguagem acessível, ao binômio criança/família visando minimizar a incontinência urinária, fortalecer os hábitos de higiene, auxiliar no funcionamento vesical e intestinal e prevenir complicações (BALLEK, MCKENNA, 2010). É especialmente indicada para pacientes com frequência urinária, urgência e urge-incontinência. A terapia comportamental envolve mudança de comportamento, sobretudo miccional e maior conscientização quanto à necessidade das medidas preventivas (MESQUITA *et al.*, 2010). Estas medidas são:

- Regime regular de esvaziamento vesical: introdução da micção de hora marcada, geralmente a cada duas ou três horas, seja de forma espontânea ou através do cateterismo vesical intermitente para se evitar a estase urinária (ELLSWORTH, SHENOY, 2008).

- Micção de dois tempos ou micção dobrada: consiste em o paciente urinar e após um intervalo de três a cinco minutos repetir o procedimento. É indicado para crianças que têm RVU ou grande resíduo pós-miccional (CHASE *et al.*, 2010).

- Manobra de esvaziamento: consiste na compressão abdominal de modo a aumentar a pressão intravesical e favorecer o esvaziamento vesical. O tipo mais comum é a manobra de Credê. Não deve ser usado mediante a presença de dissinergia detrusor-

esfincteriana, RVU e bexiga com alta pressão, pois poderá favorecer ao refluxo vesicoureteral e lesar o trato urinário superior (BORZYSKOWSKI, 2003).

- Postura miccional: compreende a postura assumida durante a micção no vaso de forma a garantir segurança à criança que deverá assentar-se com apoio completo das nádegas usando o redutor de vaso sanitário, coxas levemente afastadas, coluna ereta e discretamente inclinada para frente e apoio para os pés de modo a permitir uma flexão em 90° entre o quadril e o joelho. É indicada para obter um completo relaxamento da musculatura do assoalho pélvico e favorecer o completo esvaziamento vesical (BALLEK, MCKENNA, 2010; CHASE *et al.*, 2010) e intestinal (CHASE *et al.*, 2004).

- Hidratação oral: auxilia no mecanismo de eliminação vesical e trânsito intestinal, bem como no alívio da secura da boca secundária ao uso de anticolinérgicos. A quantidade de líquido ingerida em 24 horas deve se adequar à faixa etária. Recomenda-se evitar os cafeinados, carbonatados e fluidos altamente ácidos que causam irritação vesical. O paciente deve ser estimulado a ingerir água (ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008; MESQUITA *et al.*, 2010). Estudo sinaliza que o aumento da ingesta hídrica (1500 ml/m² de superfície corporal) em crianças com distúrbio funcional trato urinário inferior, fracionada igualmente em quatro a seis vezes ao dia, aumenta o volume miccional e melhora significativamente o padrão de continência urinária durante o dia e durante a noite (LAECKE *et al.*, 2009).

- Realização do mapa de volume urinário: compreende de uma forma mais simplificada o registro durante uma semana do horário e quantidade de urina eliminada seja espontaneamente ou por cateterismo vesical, bem como os episódios de perda urinária com o objetivo de identificar o hábito miccional e o progresso do tratamento (MESQUITA *et al.*, 2010).

- Dieta laxativa: enriquecida com fibras para o controle da constipação intestinal (ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008). A *American Health Foundation* preconiza que a partir do término da lactência até atingir a idade adulta, a ingestão diária de fibra deva ser a idade em anos, acrescida de cinco gramas, atingindo o máximo de 25 g, no período da puberdade (BIGÉLLI *et al.*, 2004).

- Esvaziamento intestinal pós-prandial: consiste em tentar evacuar 20 a 30 minutos após as refeições principais com o auxílio do reflexo gastrocólico, a fim de se criar um hábito intestinal diário e com horário fixo (BIGÉLLI *et al.*, 2004; ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008).

2.4.2. Exercícios do assoalho Pélvico, *biofeedback* e estimulação elétrica

O treinamento do assoalho pélvico ou cinesioterapia consiste em contrações e relaxamentos voluntários e repetitivos dos músculos específicos do assoalho pélvico com a finalidade de aumentar a força muscular e promover a continência urinária pelo estímulo da atividade do esfíncter uretral (CHASE *et al.*, 2010). Esta abordagem terapêutica pode reduzir a incontinência urinária, a enurese noturna e a infecção do trato urinário (VESNA *et al.*, 2011).

O *biofeedback* é uma técnica no qual a atividade fisiológica de contração e relaxamento do assoalho pélvico é monitorada, ampliada e transmitida ao paciente por sinais visuais, auditivos ou táteis (ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008; MESQUITA *et al.*, 2010). A utilização de jogos animados de computador para atrair a atenção da criança e melhorar a sua participação no tratamento é uma estratégia que foi desenvolvida por McKenna *et al.* (1999) para tratar os casos de disfunção do trato urinário inferior. Através dele a criança aprende a coordenar o relaxamento dos músculos do assoalho pélvico durante a contração vesical (HERNDON *et al.*, 2001). No tratamento da hiperatividade do detrusor, o *biofeedback* é utilizado para ensinar o paciente a fazer inibição voluntária do detrusor, por contração seletiva dos músculos do assoalho pélvico (MESQUITA *et al.*, 2010). Esta forma de tratamento tem mostrado ser eficaz em muitos pacientes com micção disfuncional com melhora significativa dos sintomas, como a incontinência urinária, enurese noturna, urgência miccional e atividade eletromiográfica, dispensando até o uso de medicação (HERNDON *et al.*, 2001; BARROSO *et al.*, 2006). No entanto demonstrou menos efetividade nos pacientes com bexiga de baixa capacidade vesical (HERNDON *et al.*, 2001; KAJBAFZADEH *et al.*, 2011). Em outros estudos o *biofeedback* mostrou redução significativa do resíduo pós-miccional (VASCONCELOS *et al.*, 2006; KAJBAFZADEH *et al.*, 2011) e melhora significativa da incontinência fecal e constipação intestinal nos pacientes que têm a síndrome da disfunção das eliminações (DESANTIS *et al.*, 2011; KAJBAFZADEH *et al.*, 2011). É uma técnica com eficácia limitada em crianças com distúrbios de aprendizagem e problemas de comportamento, uma vez que depende da colaboração do paciente durante a sua execução (ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008).

A estimulação nervosa transcutânea elétrica é eficaz no tratamento de bexiga hiperativa (BARROSO *et al.*, 2006; LORDELO *et al.*, 2010). Acredita-se que a estimulação elétrica atua nas fibras musculares e também sobre os reflexos. Os neurônios inibitórios simpáticos são ativados e os excitatórios parassimpáticos, inibidos. Com isto, tem-se o relaxamento vesical e a inibição da hiperatividade do detrusor através da contração do esfíncter uretral externo e ação neuronal (FRANCO, 2007a). Uma das formas de estimulação nervosa é a neuromodulação da raiz sacral de S₂ a S₄ que estimula os axônios

aferentes somáticos na raiz espinhal resultando na modulação da via reflexa da continência e micção (FOWLER, 2004).

2.4.3. Cateterismo vesical intermitente limpo

O cateterismo vesical intermitente limpo (CIL) foi introduzido em 1972 por Lapidés *et al.*, e consiste na drenagem periódica de urina através de um cateter inserido na bexiga, via uretral, com a utilização da técnica limpa no próprio domicílio, em intervalos regulares que variam de acordo com a idade, capacidade vesical, volume de urina residual e pelo tempo em que o paciente permanece seco. Tem por finalidade promover o completo esvaziamento vesical e então evitar o resíduo pós-miccional e conseqüentemente reduzir o risco de infecção urinária e favorecer a continência urinária (LAPIDES *et al.*, 1972; OLANDOSKI *et al.*, 2011). Geralmente é realizado a cada três horas, pela própria criança (autocateterismo) quando tem a idade a partir de oito ou nove anos ou por um familiar, quando a criança for mais jovem ou tiver limitação motora e/ou cognitiva (JONG *et al.*, 2008). A pessoa a realizar o CIL deve ser adequadamente treinada a fim de prevenir lesões urológicas (MARTINS, SOLER, 2008) e ter disciplina com relação à periodicidade do procedimento, cumprindo a frequência de cateterizações determinada pelo profissional de saúde.

O CIL é usualmente realizado para promover o completo esvaziamento vesical e resulta em frequente colonização da bexiga pela flora bacteriana. Um estudo mostra que a bacteriúria assintomática está associada com o uso do cateterismo e com a presença de constipação intestinal, entretanto por não comprometer o TUS ela não deve ser tratada com antimicrobianos (LEONARDO *et al.*, 2007).

Existem cateteres de tipos diferentes, como o tradicional, o de vidro, o de aço inoxidável e o hidrofílico previamente lubrificado e de uso único. No entanto, o mais importante é esvaziar com frequência e completamente a bexiga e o tipo de cateter utilizado como o tradicional ou o pré-lubrificado só demonstraram diferença estatisticamente significativa quanto aos custos, que foram superiores para o cateter pré-lubrificado (MARTINS *et al.*, 2009). Para pacientes com alergia ao látex, situação mais comum nos portadores de MMC, recomenda-se usar cateter sem látex. No entanto, estudos mostram que não se pode dizer que um cateter ou técnica é melhor do que o outro, pois irá depender da situação de cada indivíduo (RAWASHDEH *et al.*, 2012).

Estudo mostra que quando o cateter uretral é reutilizado, a lavagem do cateter com sabão antibacteriano e a fervura em micro-ondas por cinco minutos é capaz de sanitizar 74% dos cateteres contaminados por *E.coli*. Também a forma que o cateter irá ser acondicionado deve ser reconsiderada, e recomenda-se que ele seja conservado em sacos

plásticos ao invés de recipientes de plástico rígido ou papel toalha para reduzir a colonização de microrganismos (CHAN *et al.*, 2009).

O CIL é indicado para crianças com DTUI que apresentam resíduo pós-miccional acima de 20 ml, o que indica esvaziamento vesical incompleto (NORGAARD *et al.*, 1998; NEVÉUS *et al.*, 2006). Resíduo entre 5 ml e 20 ml é considerado um valor limítrofe e deve ser reavaliado. Em adultos, o CIL é indicado quando o resíduo pós-miccional está acima de 10% da capacidade vesical (NEVÉUS *et al.*, 2006). É defendido que crianças que iniciam precocemente o CIL minimizam problemas futuros, sobretudo comprometimento do trato urinário superior (COWARD, SALEEM, 2001; TANAKA *et al.*, 2008). Recomenda-se que recém-nascidos com bexiga neurogênica secundária à MMC sejam tratados com CIL, anticolinérgico e quimioprofilaxia imediatamente após o fechamento da coluna vertebral (JONG *et al.*, 2008).

A hematúria macroscópica é a complicação mais comum decorrente do CIL. Um estudo que acompanhou por no mínimo 10 anos pacientes portadores de bexiga neurogênica que usavam regularmente o cateterismo concluiu que as complicações foram menores quando se tratava de autocateterismo e quando os cateteres utilizados eram de maior calibre (LINDEHALL *et al.*, 2007).

Embora muitos pacientes e/ou pais tenham aversão ao cateterismo intermitente ele é frequentemente utilizado por ser um método econômico, que promove completamente o esvaziamento vesical, evita a superdistensão da bexiga e permite a continência social, que é ficar seco entre os intervalos do cateterismo (CHAN *et al.*, 2009; LEHNERT *et al.*, 2011). O cateterismo é mais bem tolerado nas disfunções de origem neurológica, especialmente nas crianças com mielomeningocele que geralmente têm a sensibilidade uretral reduzida; nos distúrbios funcionais, cuja sensibilidade uretral está preservada deve-se escolher outra maneira de promover o completo esvaziamento vesical (COWARD, SALEEM *et al.*, 2001).

Deve-se considerar que o CIL é um procedimento que requer regularidade, disponibilidade e disciplina para a sua execução. Como toda a terapia prolongada, depende fundamentalmente da adesão do paciente e de sua família ao tratamento.

2.4.4. Tratamento medicamentoso

Uma variedade de medicamentos é comumente usada para ajudar a melhorar a função vesical. Eles atuam principalmente sobre o sistema nervoso autônomo, mas relaxantes musculares podem ser utilizados para o esfíncter externo (COWARD, SALEEM, 2001). Os medicamentos que podem ser utilizados no tratamento das DTUI são os anticolinérgicos, os alfa-bloqueadores, os antimicrobianos e os moduladores intestinais.

Os anticolinérgicos tais como oxibutinina, propantelina e tolerodine são indicados para o tratamento da bexiga hiperativa, bexiga de baixa complacência e alta pressão (MENESES, 2000; BORZYSKWSKI, 2003). Os anticolinérgicos são muito eficazes para reduzir a pressão intravesical no enchimento e a hiperatividade do detrusor (RAWASHDEH *et al.*, 2012).

A oxibutinina é um aminoterciário com ação anticolinérgica e antimuscarínica, que age promovendo o relaxamento do detrusor e aumentando a capacidade vesical. A redução da pressão intravesical é muito benéfica para o trato urinário superior minimizando o efeito de dilatação de pelve/cálices e de ureter. A combinação do cateterismo para esvaziar a bexiga e o uso de anticolinérgico para reduzir as perdas urinárias, diminuir a pressão intravesical, e aumentar a capacidade vesical tem sido eficaz no tratamento de crianças com bexiga hiperativa (BAUER, 2002b; ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008), com dissinergia detrusor-esfincteriana (ZEGERS *et al.*, 2011) e reduzido a necessidade de ampliação vesical de 90% para menos de 5% (JONG *et al.*, 2008).

A desvantagem da oxibutinina via oral são os efeitos colaterais como boca seca, rubor facial por vasodilatação, urticária, constipação intestinal, visão borrada, cefaleia, alucinações visuais e auditivas e agitação que são mais comuns nas crianças do que nos adultos, podendo levar à descontinuidade do tratamento (COWARD, SALEEM, 2001). No entanto, o uso deste medicamento é seguro quando indicado adequadamente sob o acompanhamento médico. Estudo mostra que a instilação de oxibutinina intravesical através do cateterismo tem sido uma alternativa para minimizar os efeitos indesejáveis e não observou aumento na taxa de bacteriúria assintomática ou de infecção urinária (LEHNERT *et al.*, 2011).

Com o uso deste medicamento o volume do resíduo pós-miccional deve ser monitorado em decorrência do aumento residual significativo que se não for eliminado completamente pode favorecer à infecção urinária. Esta situação pode ser controlada pela associação da terapia anticolinérgica com o CIL.

A incontinência urinária devida à hiperatividade do detrusor é um problema comum em pacientes com bexiga neurogênica que, além de causar constrangimento, pode levar ao aumento da pressão intravesical e colocar em risco o trato urinário superior. O tratamento de escolha são os anticolinérgicos para reduzir a pressão intravesical e melhorar a continência. No entanto existem casos de incontinência urinária refratária a este tratamento convencional e casos de interrupção do tratamento com anticolinérgico devido aos efeitos colaterais; estes têm sido tratados com a toxina botulínica tipo A com redução da incontinência urinária, melhora da capacidade vesical cistométrica máxima, diminuição da pressão detrusora e praticamente sem efeitos colaterais (ANDERSSON *et al.*, 2009; GOMES *et al.*, 2010). Ela é uma potente neurotoxina que bloqueia a secreção de

acetilcolina neuronal sendo instilada intravesical para os casos de micção disfuncional, dissinergia detrusor-esfincteriana e bexigas hiperativas promovendo o relaxamento do detrusor (ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008).

O sistema nervoso simpático também pode ser manipulado através dos alfabloqueadores como a doxazosina indicada para relaxar o esfíncter interno e facilitar o esvaziamento vesical (COWARD, SALEEN, 2001; ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008). Ansiolíticos e antidepressivos tricíclicos podem ser usados em alguns casos para modular o neurônio motor superior e ajudar a relaxar o esfíncter externo (COWARD, SALEEN, 2001).

O uso de antimicrobianos terapêutico ou profilático é um assunto polêmico e com grande diversidade quanto às indicações. De acordo com Ellsworth *et al.* (2008), a quimioprofilaxia deve ser usada somente em pacientes com RVU, cicatriz renal e infecções recorrentes de difícil controle. ZEGERS *et al.* (2011) recomendam manter a quimioprofilaxia para aqueles pacientes portadores de RVU na faixa etária de lactente e para aqueles com ITU recorrente, descartada outras causas para a manutenção da ITU. Os profiláticos mais usados de primeira linha são o sulfametoxazol-trimetoprim e a nitrofurantoína administrados uma vez ao dia (ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008) e para crianças com idade inferior a dois meses, indica-se a cefalosporina.

Outros pesquisadores preconizam que a presença de bacteriúria assintomática não deve ser tratada com antimicrobianos, reservando o seu uso exclusivamente para os casos de ITU, pois vários estudos mostram que bacteriúria assintomática não é fator de risco para lesão renal (BAKKE, *et al.*, 1997; LEONARDO *et al.*, 2007; ZEGERS *et al.*, 2011). Além do mais, a quimioprofilaxia não altera significativamente a taxa de ITU, comparado com o não uso de antimicrobianos profiláticos e o seu uso contínuo pode resultar na seleção de microrganismos mais virulentos e conseqüentemente em infecções urinárias complicadas (RAWASHDEH *et al.*, 2012).

Com relação ao tempo para iniciar o tratamento das infecções urinárias, Doganis *et al.*, (2007) afirmaram que o tratamento precoce e apropriado, especialmente dentro de 24 horas após o surgimento dos sintomas diminui a probabilidade de acometimento renal durante a fase aguda da infecção, mas não previne a formação de cicatriz (DOGANIS *et al.*, 2007). Outros estudos defendem que a terapia aguda e precoce para pielonefrite aguda em crianças é essencial para reduzir a frequência e o grau da pielonefrite (HIRAOKA *et al.*, 2003; JAHNUKAINEN *et al.*, 2005).

Moduladores intestinais como polietilenoglicol sem eletrólitos (ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008; BALLEK, MCKENNA 2010), lactose, leite de magnésia (BIGÉLLI *et al.*, 2004) são indicados para tratar a constipação intestinal crônica que não melhora simplesmente com medidas comportamentais e dietéticas nos pacientes que têm disfunção intestinal associada à DTUI (ELLSWORTH, CALDAMONE, 2008).

O Polietilenoglicol sem eletrólitos (PEG) é um laxante osmótico que tem sido recentemente usado para tratar constipação intestinal com ou sem encoprese em crianças. Ele é quimicamente inerte, solúvel em água e minimamente absorvido no trato gastrointestinal. Ele é uma opção terapêutica atrativa devido a sua palatabilidade (PASHANKAR *et al.*, 2003), porém ainda tem o custo elevado. Quando necessário, em situações mais graves de impactação fecal indica-se o clister glicerinado.

2.4.5. Tratamento cirúrgico

O objetivo do tratamento dos pacientes com DTUI é preservar a função renal, prevenir a infecção urinária e manter a continência urinária. Quando isto não se torna viável através da uroterapia ou farmacoterapia, a abordagem cirúrgica se torna a alternativa, como a cirurgia de derivação urinária. A derivação ou vesicostomia continente é a forma mais comum que se caracteriza pela confecção de um estoma a partir da bexiga até a parede abdominal anterior utilizando o apêndice, a qual é chamada de Mitrofanoff. Desta forma a criança ou a família poderá esvaziar a bexiga adequadamente através do cateterismo intermitente limpo pelo estoma (COWARD, SALEEN *et al.*, 2001).

A confecção de um estoma continente para os pacientes que não conseguem se cateterizar via uretral devido às razões anatômicas ou ortopédicas pode ser realizada durante a cirurgia de ampliação vesical (STEIN *et al.*, 2012). A complicação mais comum na vesicostomia continente é a estenose do estoma, cuja taxa de ocorrência varia de 16% a 42%, dependendo do tipo de segmento intestinal utilizado (STEIN *et al.*, 2012) e da frequência das cateterizações. A perda de urina pelo estoma pode ser uma complicação frustrante e ocorre com maior frequência nos estomas localizados na região umbilical do que naqueles colocados no lado direito da parede inferior do abdome. A justificativa para isto pode ser provavelmente que o estoma lateral passa através do músculo reto e então é ocluído durante o aumento da pressão abdominal devido à contração deste músculo (JONG *et al.*, 2008).

Em pacientes que são incapazes de realizar o autocateterismo devido à limitação física ou mental recomenda-se a derivação urinária incontinente conhecida como vesicostomia cutânea ou vesicostomia incontinente (STEIN *et al.*, 2012). É um procedimento cirúrgico utilizado geralmente em lactentes no qual a continência urinária não é uma exigência social e o CIL torna-se inviável de ser realizado pelo cuidador, que geralmente é a mãe. Sua natureza simples e eficaz de esvaziamento vesical, que não requer a utilização de cateter e o caráter reversível tem tornado-a num procedimento com boa aceitação e recomendado para crianças cujo tratamento definitivo está incerto ou que apresentam condições clínicas desfavoráveis, como anomalias obstrutivas infravesicais, RVU de alto

grau, uretero-hidronefrose, infecções urinárias de repetição ou alteração da função renal (TUCCI *et al.*, 1997). A desvantagem é o paciente ficar incontinente e necessitar de maior cuidado local referente à higiene e manutenção da integridade cutânea.

Outra intervenção cirúrgica é a ampliação vesical que tem por objetivo aumentar a função de armazenamento da bexiga e diminuir a pressão intravesical. Raramente é indicada para os casos de disfunção do trato urinário de origem funcional (ELLSWORTH, CALDAMON, 2008).

Para os casos de distúrbio neurológico associado com bexiga hiperativa, pequena capacidade vesical, baixa complacência vesical e elevada pressão intravesical que não respondem ao tratamento conservador e com risco iminente de lesão do trato urinário superior, a cirurgia de ampliação vesical é uma alternativa (ATALA, BAUER, 1999; STEIN *et al.*, 2012). A ampliação da bexiga usando segmentos do intestino delgado, cólon, ou gástrico representa um método definitivo para criar um órgão para armazenamento de baixa pressão, embora com riscos de complicações a curto e longo prazo (STEIN *et al.*, 2012). Os resultados relatados de enterocistoplastia têm geralmente sido favoráveis em relação ao aumento da capacidade da bexiga, diminuição das pressões de armazenamento e melhora da drenagem do trato urinário superior. Cerca de 90% dos pacientes atingem a continência urinária socialmente aceitável com ou sem procedimento adicionais de esvaziamento vesical (RAWASHDEH *et al.*, 2012).

A produção de muco, que ocorre nas ampliações vesicais que utilizam o intestino, é especialmente incômoda porque tende a obstruir o cateter utilizado no CIL e requer medidas como irrigação regular, além da predisposição à formação de cálculos. Em ampliações que utilizam o segmento de estômago, a síndrome de disúria-hematúria é uma complicação comum causada pela secreção ácida da mucosa gástrica (RAWASHDEH *et al.*, 2012; STEIN *et al.*, 2012).

A perfuração vesical é rara, com uma incidência de 8,6%, mas é uma complicação grave, cujos sintomas são: náusea, vômito, distensão abdominal, febre, diminuição da produção de urina e dor devido à irritação diafragmática (STEIN *et al.*, 2012). A enterocistoplastia pode resultar em uma morbidade significativa que inclui alterações metabólicas, acidose metabólica e risco de malignidade (MACLELLAN, 2009). O risco que se observa para a malignidade é de 0,6%, sendo recomendável que se faça uma avaliação citológica e endoscópica a cada cinco a dez anos após a ampliação (RAWASHDEH *et al.*, 2012).

A cirurgia de reimplante ureteral é indicada para os casos de deterioração do trato urinário superior decorrente de obstrução ureteral ou do alto grau de refluxo vesicoureteral associado. A estenose ureteral é uma complicação secundária a esta cirurgia (STEIN *et al.*, 2012).

Para as crianças com disfunção intestinal subjacente à disfunção do trato urinário inferior, que são acometidas pela constipação intestinal crônica e são refratárias ao uso de laxantes, é indicado o conduto anterógrado cólico para a realização de enemas. Este procedimento foi primeiramente descrito por Malone e é particularmente útil para aquelas crianças que desejam se tornar continentes e mais independentes, podendo ser realizada juntamente com a cirurgia de Mitrofanoff (PRICE, BUTLERS, 2001). O estoma é construído a partir do cólon até a parede abdominal, no qual deverá ser irrigado através de um cateter preferencialmente com solução salina durante cerca de 30 a 45 minutos geralmente a cada um ou dois dias para promover o esvaziamento intestinal (COWARD, SALEEM, 2001). No entanto, a irrigação intestinal com água de torneira também pode ser realizada com bons resultados (RAWASHDEH *et al.*, 2012). Geralmente o estoma fica na fossa ilíaca direita ou na cicatriz umbilical (PRICE, BUTLERS, 2001). A complicação mais comum nesta intervenção cirúrgica é a estenose do estoma que pode afetar 10% a 41% dos pacientes (WYNDAELE *et al.*, 2009).

2.5. Condições associadas

Pacientes acometidos pela DTUI são mais vulneráveis a comorbidades principalmente se apresentam parâmetros urodinâmicos desfavoráveis como dissinergia detrusor-esfincteriana, elevada pressão na capacidade cistométrica máxima (PCCM > 40 cm H₂O), baixa complacência vesical e hiperatividade do detrusor expondo-se ao risco de deterioração do trato urinário superior (ÖZKAN *et al.*, 2005).

A ocorrência da disfunção do trato urinário inferior envolve várias condições patológicas como a constipação intestinal, a incontinência fecal, a hidronefrose, o refluxo vesicoureteral, a bacteriúria assintomática, a infecção do trato urinário, a cicatriz renal e o espessamento da parede vesical.

2.5.1. Constipação intestinal

A constipação intestinal é encontrada em mais de 50% das crianças com disfunção do trato urinário inferior (MENESES, 2000) e é definida de acordo com a consistência das fezes, o calibre do bolo fecal e a frequência das evacuações. Não deve ser definida por uma baixa frequência de defecação isoladamente, mas requer a presença de outros sinais e sintomas, tais como defecação dolorosa, massa abdominal palpável, presença de massa fecal durante o exame retal, dor abdominal e aspecto ultrassonográfico como o alargamento do diâmetro retal e impressões retrovesicais (NEVÉUS *et al.*, 2006).

De acordo com o Consenso de Paris (2005) sobre constipação intestinal na infância, a forma crônica da constipação intestinal é definida pela ocorrência por um período

mínimo de oito semanas de pelo menos duas das características seguintes: menos de três evacuações na semana, um ou mais episódios de incontinência fecal por semana, fezes volumosas no reto ou à palpação abdominal, fezes de grosso calibre que podem entupir o vaso sanitário, posturas e comportamento de retenção e defecação dolorosa.

Muitos pacientes portadores de bexiga neurogênica podem ter o intestino neurogênico, sendo a constipação intestinal a alteração mais comum (PANNEK *et al.*, 2009). Além disto, o uso de anticolinérgico pode levar à constipação (SANTOS JÚNIOR, 2005). Quando a constipação intestinal não tem origem neurológica, os fatores geralmente associados são: dor durante a evacuação ou à micção, recusa para usar vasos sanitários públicos por não serem muito limpos e abuso sexual (CLAYDEN, WRIGHT, 2007). Acredita-se que alterações comportamentais como as manobras de retenção de fezes podem levar à constipação intestinal devido à contração paradoxal dos músculos perineais durante a contração do reto ou da bexiga (SHAIKH, 2004; VAN DIJK *et al.*, 2010). Outro estudo aponta para a associação entre a personalidade materna com a constipação funcional nas crianças (FARNAM *et al.*, 2009).

A constipação intestinal pode trazer prejuízo para o trato urinário, no qual a bexiga pode sofrer com a compressão mecânica decorrente da superdistensão intestinal e ter sua função comprometida (PANNEK *et al.*, 2009). Acredita-se que o grande acúmulo de fezes interfere mecanicamente na dinâmica do ciclo miccional, comprimindo a base e o trígono vesical (MENESES, 2000). Com isto pode desencadear contrações do detrusor por estimulação de receptores na parede vesical pela massa fecal extrínseca (CHASE, 2004; FRANCO, 2007a) causando incontinência urinária, esvaziamento vesical incompleto, infecção do trato urinário recorrente (CHASE, 2004; CLAYDEN, 2007) e incontinência fecal (NEVÉUS *et al.*, 2006).

Crianças com constipação intestinal podem evoluir com alto volume de resíduo pós-miccional e ITU devido à distensão intestinal que inibe a contração vesical normal. O tratamento da constipação intestinal diminui a ocorrência de ITU, provavelmente pela modificação da flora intestinal e também reduz o resíduo urinário (BALLEK, MC KENNA, 2010).

O tratamento clínico consiste na educação dos pais; na utilização diária de fibras alimentares e ingestão hídrica; no uso de moduladores intestinais e em casos extremos, realização de enema retal e o recondicionamento da criança para o hábito intestinal diário. O *biofeedback* também pode ser utilizado para treinar o paciente a relaxar o esfíncter anal externo durante a defecação (BIGÉLLI *et al.*, 2004).

Outra estratégia para melhorar o esvaziamento intestinal é a postura adequada para relaxar os músculos do assoalho pélvico. Para crianças menores o ideal é colocar o redutor de assento no vaso e apoio para os pés (ROBSON, 2008).

2.5.2. Incontinência fecal

O trato urinário inferior e o trato intestinal inferior são estruturas inter-relacionadas. Embriologicamente, tanto a bexiga como o reto originam-se da mesma estrutura, que é a cloaca. Anatomicamente, ambas as vísceras têm estreita comunicação e compartilham de estruturas musculares do assoalho pélvico. A inervação destes dois sistemas depende de nervos somáticos e autonômicos que carregam fibras de ambos (WYNDAELE *et al.*, 2009). Deste modo, eles são órgãos similares, de controle voluntário, regulados conforme o desejo e situações socialmente seguras, através da inervação somática (figura 3).



FIGURA 3. Visão esquemática da inervação do trato urinário inferior e trato intestinal inferior

Fonte: Wyndaele *et al.*, 2009 - Neurologic Urinary and Faecal Incontinence

A prevalência e incidência das disfunções vesicais e intestinais são elevadas em muitas doenças neurológicas e variam de acordo com a etiologia (WYNDAELE *et al.*, 2009). A incontinência fecal juntamente com a enurese noturna e a incontinência urinária diurna são desordens comuns na infância, sendo que 1% a 3% das crianças com a idade de sete anos é acometida por perdas fecais (NÉVEUS *et al.*, 2006). Em um estudo com 179 pacientes portadores de espinha bífida (142 com espinha aberta e 37 com espinha oculta) 60,9% tinham incontinência urinária e 34,1%, incontinência fecal (VERHOEF *et al.*, 2005).

A incontinência fecal compreende eliminação involuntária de fezes em local inadequado podendo ser de origem funcional ou orgânica. A incontinência fecal orgânica resulta de causas neurológicas, estrutural ou outras causas orgânicas; enquanto que a incontinência fecal funcional pode ser usada como sinônimo de encoprese (NEVÉUS *et al.*, 2006). O fato de a criança, sobretudo aquela na fase escolar ter incontinência fecal causa comprometimento da autoimagem e diminuição do convívio social.

Conforme a classificação internacional de doenças (CID-10) e o Manual de diagnóstico e estatística de transtornos mentais (DSM-IV) a encoprese é definida como a

eliminação involuntária de fezes em local inadequado em uma criança a partir de quatro anos de idade, após a exclusão de causas orgânicas. Ela deve ocorrer pelo menos uma vez por mês com uma duração de três meses, de acordo com o DSM-IV ou durante seis meses, conforme o CID-10.

O tratamento da incontinência fecal baseia-se na limpeza do cólon, na normalização da consistência das fezes com adequada ingestão de líquidos e fibras e estimulação da evacuação com horário marcado. O reflexo gastrocólico pode ser útil para tentar alcançar o esvaziamento intestinal e minimizar os escapes fecais (WYNDAELE *et al.*, 2009). A estimulação digital retal e/ou química através do uso de supositórios ou enemas pode ser útil. Outras medidas são massagem abdominal, modificação dietética, moduladores intestinais orais, eletroestimulação e *biofeedback* (WYNDAELE *et al.*, 2009).

2.5.3. Hidronefrose

A hidronefrose em pacientes portadores de bexiga neurogênica pode levar à deterioração renal, à falência renal e à morte. A dilatação do trato urinário superior pode ser causada por pressão intravesical elevada, baixa complacência vesical, refluxo vesicoureteral e dissinergia detrusor-esfincteriana (GORMLEY, 2010).

2.5.4. Refluxo vesicoureteral

Compreende o fluxo retrógrado de urina da bexiga para um ou ambos os rins. Pode ser classificado de acordo com as estruturas atingidas do trato urinário superior em cinco graus. Os graus I e II não causam dilatação do trato urinário superior e os graus III, IV e V dilatam (URAL *et al.*, 2008).

O refluxo vesicoureteral também pode ser congênito quando acontece no período neonatal ou adquirido quando diagnosticado na idade pré-escolar ou secundário ao distúrbio funcional do trato urinário (MENESES, 2000).

Com base em diversos estudos tem sido relatada a associação entre RVU e disfunção da bexiga (KOFF *et al.*, 1998; SCHULMAN *et al.*, 1999; HOEBEKE *et al.*, 2001). Em um estudo de 143 crianças com RVU, 43% eram portadoras da síndrome da disfunção das eliminações (SDE), com função anormal tanto da bexiga quanto do intestino. Em dois estudos, 16% a 20% das crianças com disfunção da bexiga tinham RVU detectado à vídeo-urodinâmica (SCHULMAN *et al.*, 1999; HOEBEKE *et al.*, 2001). Em outro estudo com 340 crianças, com mais de um ano de idade, que tinham bexiga hiperativa confirmada pelo teste urodinâmico, 46% apresentaram refluxo vesicoureteral (URAL *et al.*, 2008). A idade média no grupo de refluxo foi menor do que o grupo sem refluxo (6,7 vs 7,6 anos). A pressão de enchimento médio máximo foi maior nos pacientes com RVU em comparação com aqueles

sem RVU (40 vs 34 cm H₂O) (URAL *et al.*, 2008). A micção contra um esfíncter fechado pode aumentar a pressão da bexiga e pode contribuir para o desenvolvimento e persistência de RVU (YEUNG *et al.*, 1998; CHANDRA, MADDIX, 2000).

Também tem sido teorizado que o espessamento da parede da bexiga (hipertrofia do detrusor) altera o mecanismo antirrefluxo da junção ureterovesical. Num estudo, a presença de SDE diminuiu a chance de resolução espontânea do RVU (YEUNG *et al.*, 2006). O tempo para a resolução do RVU aumenta em 1,6 anos nas crianças com SDE em comparação com aquelas sem SDE (KOFF *et al.*, 1998).

O custo do tratamento de RVU aumenta quando a disfunção da bexiga está presente por causa da maior incidência de ITU, maior tempo para a resolução de RVU e maior taxa de falha quando é feita a correção cirúrgica (BENOIT *et al.*, 2002). O tratamento da disfunção da bexiga, particularmente da bexiga hiperativa, melhora a taxa de resolução espontânea do RVU, sugerindo um papel etiológico da bexiga hiperativa na gênese do refluxo (HOMSY *et al.*, 1985; KOFF, 1998; WILLEMSSEN, NIJMAN, 2000). Por outro lado, o tratamento da disfunção da bexiga caracterizada por alta capacidade com esvaziamento incompleto em lactentes com refluxo congênito de alto grau, através do cateterismo intermitente limpo por um período médio de seguimento de quatro anos, não influenciou a taxa de resolução espontânea do RVU. No entanto, a frequência de ITU recorrente diminuiu significativamente com o tratamento (SILLÉN *et al.*, 2007).

A disfunção da bexiga está associada a uma taxa de insucesso maior da correção cirúrgica do RVU seja por via endoscópica (CAPOZZA *et al.*, 2002), seja pelo reimplante cirúrgico aberto, especialmente se houver incoordenação detrusor-esfincteriana (NOE, 1985). Insuficiência renal crônica tem sido relatada em uma pequena série de casos de crianças com disfunção da bexiga, infecções do trato urinário recorrentes e RVU (VARLAM, DIPPELL, 1995).

Sillén *et al.* (2010) estudaram 203 crianças com idade entre um e dois anos portadoras de RVU graus III a IV. A disfunção do trato urinário inferior, caracterizada por alta capacidade vesical e urina residual foi detectada em 20% das crianças à admissão e após dois anos de seguimento, a DTUI estava presente em 34% dos pacientes. Os autores observaram uma correlação negativa entre a presença de DTUI e melhora do refluxo ($p=0,002$). Também a lesão renal no início e no final do estudo se associou com a presença de DTUI no final do seguimento ($p=0,001$).

2.5.5. Bacteriúria assintomática

Embora o CIL seja uma forma eficaz de esvaziamento vesical, os pacientes que o realizam frequentemente têm um crescimento bacteriano significativo (> 10.000 ufc/ml de

urina) desprovido de sintomatologia clínica, em virtude das bactérias serem de baixa virulência. No estudo de Leonardo *et al.* (2007) a bacteriúria assintomática apresentou associação significativa com o CIL e constipação intestinal. Com a introdução de um cateter uretral, técnica limpa, a inoculação de bactérias é inevitável e a bacteriúria assintomática é comum com esta uroterapia (SEKI *et al.*, 2004; GUIDONI *et al.*, 2006; RAWASHDEH *et al.*, 2012). Outro estudo evidencia que a frequência da bacteriúria assintomática mantém-se elevada com ou sem o reuso do cateter uretral, não fazendo diferença em usar um cateter limpo ou estéril e sugere que as bactérias presentes na mucosa peri-uretral é que são inoculadas na bexiga durante as várias cateterizações realizadas ao dia (Schlager *et al.*, 2001). No entanto, vários autores chegaram ao consenso de que bacteriúria assintomática, não é fator de risco para cicatriz renal e portanto, não requer antibioticoterapia (Ottolini *et al.*, 1995; Schlager *et al.* 1995; Linshaw, 1996; Leonardo *et al.*, 2007).

2.5.6. Infecção do trato urinário

Apesar de estar estabelecida uma clara associação entre a disfunção da bexiga e infecção do trato urinário (ITU), não está claro se existe uma relação causal. Embora teoricamente uma ITU possa precipitar o desenvolvimento de disfunção da bexiga (BAUER, *et al.*, 2012), os dados baseados em séries de casos apoiam a suposição de que a disfunção da bexiga predispõe as crianças à ITU de repetição e à lesão renal (HOEBEKE *et al.*, 2001). Em particular, o risco de colonização da bexiga e ITU estão aumentados em crianças com o esvaziamento vesical incompleto devido à micção disfuncional ou à bexiga hipoativa, ou naqueles com disfunção primária do colo vesical com a abertura deste durante a contração da bexiga.

Vários estudos têm demonstrado a associação entre a disfunção da bexiga e infecções do trato urinário recorrentes. Em um estudo de 1000 crianças selecionadas para o estudo vídeo-urodinâmico, o risco de ITU aumentou apenas nas meninas (HOEBEKE *et al.*, 2001). Um terço das meninas com micção disfuncional e metade das meninas com bexiga hipoativa tinha um histórico de ITU. Outro estudo envolvendo 203 lactentes com RVU grau III e IV detectou ITU em 33% das crianças com DTUI e em 20% daquelas sem DTUI (SILLÉN *et al.*, 2010). Com base nestes resultados, a análise e cultura de urina devem ser realizadas em todas as crianças com disfunção da bexiga para o diagnóstico de ITU.

Todos os pacientes com bexiga neurogênica têm um risco maior de desenvolver infecção do trato urinário devido à presença de resíduo pós-miccional em consequência do esvaziamento vesical incompleto (SHAIKH *et al.*, 2005). O CIL é então recomendado para os pacientes com resíduo pós-miccional, medida eficaz para se atingir o esvaziamento completo da bexiga (LAPIDES *et al.*, 1974, 1976; GORMLEY, 2010).

Vários fatores clínicos, radiológicos e urodinâmicos parecem ser responsáveis pelo risco aumentado de ITU nos pacientes mielodisplásicos. Bexigas com hiperatividade do detrusor, alta pressão ou baixa complacência podem induzir à isquemia da parede vesical propiciando bactérias a aderirem ao epitélio e eventualmente levar à invasão tecidual e conseqüentemente à ITU (SEKI *et al.*, 2004).

De acordo com OH *et al.* (2012), a demora em iniciar o tratamento com antimicrobiano em crianças com ITU e presença de RVU aumentam o risco de lesão cintilográfica renal aguda e de formação de cicatriz renal. Deste modo, o tratamento precoce e agressivo da pielonefrite aguda é essencial para reduzir a frequência e a intensidade da cicatriz renal.

2.5.7. Cicatriz renal

A infecção bacteriana renal resulta em uma infiltração inflamatória do parênquima com conseqüente substituição por tecido fibrótico e formação de cicatriz renal (SHORTLIFFE, 2002). Sabe-se que a infecção urinária, principalmente a pielonefrite pode levar ao dano renal permanente (ORELLANA *et al.*, 2004).

No estudo de Ottolini *et al.* (1995) os fatores associados com cicatriz renal foram infecção urinária febril, idade acima de 20 anos, presença de bexiga trabeculada e RVU, porém bacteriúria assintomática na ausência de RVU não demonstrou associação com cicatriz renal. A deterioração do trato urinário superior e cicatriz renal são uma ameaça para os pacientes com DTUI ocorrendo em 5% a 50% deles (OTTOLINI *et al.*, 1995). A cintilografia renal estática ($^{99m}\text{Tc-DMSA}$) é o método de imagem de escolha para o diagnóstico de cicatriz renal (GUIDONI *et al.*, 2001).

2.5.8. Espessamento da parede vesical

O valor da espessura da parede vesical é um parâmetro importante para o diagnóstico das alterações da bexiga, sobretudo obstruções infravesicais (HAKENBERG *et al.*, 2000). Com esta medida permite-se identificar os fatores de risco urodinâmicos para deterioração do trato urinário superior (MACLELLAN, 2009). A espessura é determinada através do método não invasivo e prático da ultrassonografia e compreende a avaliação da mucosa/submucosa, detrusor e adventícia da bexiga (TANAKA *et al.*, 2008; MACLELLAN, 2009). Através de um estudo realizado por Jequier e Rousseau em 1987 com 410 crianças que tinham o trato urinário inferior normal, eles determinaram que o limite superior normal da espessura da parede vesical em crianças é de 3 mm com a bexiga repleta e 5 mm com ela vazia, independente do gênero (JEQUIER, ROUSSEAU, 1987).

A hipertrofia significativa do músculo detrusor é um achado clínico que pode estar associado com alterações obstrutivas do trato urinário inferior, como dissinergia detrusor-esfincteriana, válvula de uretra posterior, bexiga neurogênica e hiperplasia prostática benigna. Esta hipertrofia detrusora pode ser evidenciada pelo aumento da espessura ou trabeculação da parede vesical (HAKENBERG *et al.*, 2000).

No estudo de Miyazato *et al.* (2007) realizado com crianças com enurese noturna primária monossintomática, eles observaram que cerca de 70% destes pacientes também tinham espinha bífida oculta e 6,5% deles tinham parede vesical espessada. Os pacientes com espessamento da parede vesical tiveram uma pior resposta ao tratamento, assim como aqueles com espinha bífida oculta, sobretudo com localização lombar ou lombossacral e também apresentaram maiores alterações vesicais ultrassonográficas (MIYAZATO *et al.*, 2007).

A espessura da parede vesical tende a aumentar discretamente durante o processo do envelhecimento, sobretudo no sexo masculino, através da deposição de colágeno no próprio detrusor (HAKENBERG *et al.*, 2000). Também pode ser um indicador de hiperplasia prostática benigna em pacientes adultos. De acordo com Liu *et al.* (2008) o espessamento da parede vesical em crianças com ITU pode ser explicado pela instabilidade vesical, hipercontratilidade e o edema na parede da bexiga decorrente do processo infeccioso.

A hipertrofia da musculatura vesical e intestinal pode ser causada por fatores tróficos inerentes à hiperatividade do assoalho pélvico secundária aos distúrbios neurológicos. Esta hipertrofia pode levar a um aumento nos fatores de risco que predisõem à ITU e ao RVU, como a constipação intestinal, aumento do resíduo pós-miccional, aumento da pressão intravesical e aumento da colonização bacteriana da uretra (BALLEK, MC KENNA, 2010).

Anormalidades da parede vesical podem ocorrer na DTUI, especialmente nas situações de dificuldade de esvaziamento vesical como aquelas causadas pela incoordenação detrusor esfincteriana e ITU recorrente, predispondo à hipertrofia muscular e ao acúmulo de colágeno no músculo detrusor, resultando no espessamento e trabeculação da parede vesical. As consequências destas alterações são fibrose e baixa complacência vesical, elevação da PCCM, distúrbios na junção ureterovesical que pode levar ao RVU e retardo na drenagem do trato urinário superior (DEVEAUD *et al.*, 1998). No estudo realizado por Leonardo *et al.* (2007) com crianças e adolescentes portadores de DTUI de causa neurológica e não neurológica observou-se que o espessamento da parede vesical foi apontado como fator de risco marginal para cicatriz renal com $p = 0,07$ e o RVU foi um forte fator de risco para cicatriz renal.

Tem-se observado que bexigas neurogênicas com baixa capacidade devido à hiperatividade do detrusor e complacência reduzida geralmente são trabeculadas e espessadas devido ao acúmulo significativo de tecido conjuntivo em lugar de hipertrofia ou hiperplasia (TANAKO *et al.*, 2008). Deste modo, a mensuração da espessura da parede vesical através da ultrassonografia é um método de imagem sensível e não invasivo para determinar o risco de lesão do trato urinário superior em crianças com mielodisplasia e sugerir parâmetros urodinâmicos desfavoráveis (TANAKO *et al.*, 2008). O valor da espessura vesical é um preditor importante para disfunção vesical em crianças (AZHIR *et al.*, 2008). No entanto ele não deve substituir completamente a avaliação urodinâmica, mas pode evitar que este exame invasivo seja realizado desnecessariamente quando a espessura do detrusor for normal e sem evidência de problemas clínicos (TANAKO *et al.*, 2008).

O acúmulo anormal de componentes da matriz extracelular é frequentemente observado durante o desenvolvimento de processos patológicos. A deposição de proteínas do colágeno e outros constituintes da matriz é a resposta do tecido à lesão e pode levar à fibrose do órgão. Os estudos mostram que a formação de lesões fibróticas em diferentes órgãos é caracterizada por acúmulo de colágeno. No estágio inicial de atividade da lesão fibrótica há uma síntese aumentada de colágeno tipo III, enquanto a síntese de colágeno tipo I predomina nos estágios finais (PETEN *et al.*, 1992).

A obstrução congênita ou adquirida da bexiga pode resultar em um órgão com parede rígida e fibrótica, caracterizada por trabeculação, infiltração de tecido conjuntivo em localização anormal, baixa capacidade vesical com alta pressão e, em alguns casos, a ocorrência de contrações involuntárias do detrusor. A parede da bexiga pode acumular tecido conjuntivo e se tornar fibrótica em uma variedade de condições neurológicas (mielomeningocele, lesão da medula espinhal) e obstrutiva, como válvula de uretra posterior e hiperplasia benigna da próstata (WORKMAN, KOGAN, 1990; HONGOHO *et al.*, 1991; SHAPIRO *et al.*, 1991). Esta fibrose afeta de forma adversa a função do músculo liso e a capacidade da bexiga para esvaziar adequadamente.

Normalmente a bexiga acomoda volume crescente sob baixa pressão e esta alteração no volume sem elevação da pressão é denominada de complacência. Em condições normais, apenas quando a bexiga está cheia ocorre aumento rápido na pressão seguida por uma contração sustentada pelas células musculares lisas do detrusor. Em condições patológicas quando há a substituição do tecido normal da bexiga por fibrose, esta se transforma em um órgão de baixa complacência e alta pressão (LANDAU *et al.*, 1994). Deveaud *et al.* (1998) estudaram crianças com bexiga não complacente, portadoras de bexiga neurogênica e não neurogênica detectando infiltração de tecido conjuntivo dentro dos feixes musculares. Estes dados sugerem que a deposição anormal de colágeno no detrusor

é uma característica histológica das bexigas não complacentes, independente da etiologia. A deposição anormal parece refletir uma alteração na distribuição de um tipo específico de colágeno, isto é o tipo III. Ocorre uma redução da concentração do colágeno tipo I e aumento da relação colágeno III:I. Ocorreu um aumento de aproximadamente 10% na quantidade total de colágeno/mg de peso seco nas bexigas não complacentes em relação aos controles (DEVEAUD *et al.*, 1998). Em associação com o aumento da deposição de colágeno ocorreu o espessamento de toda a parede da bexiga. Considerado em conjunto, o aumento da espessura da bexiga pode ser, então, atribuído a um ou à combinação de vários fatores: hipertrofia e/ou hiperplasia das células musculares lisas, infiltração do colágeno dentro das camadas do detrusor e edema tecidual. Shapiro *et al.* (1991) observaram um aumento no volume do tecido conjuntivo em bexigas de fetos com mielodisplasia na ausência óbvia de inflamação. Estes dados mostram claramente que o estímulo inicial para a expressão aumentada de tecido conjuntivo não é infecção ou inflamação. Workman e Kogan (1990) observaram aumento do tecido conjuntivo em fetos com válvula de uretra posterior, também na ausência de inflamação. Portanto, a lesão primária ou estímulo para a alteração da expressão do tecido conjuntivo não é inflamatória. Entretanto, em pacientes com condições envolvendo ITU recorrente ou crônica e inflamação pode haver um efeito secundário ou aditivo para a expressão de citocinas (DEVEAUD *et al.*, 1998). Em conclusão estes estudos mostram que a resposta fibrótica da bexiga é caracterizada por uma mudança na distribuição relativa do colágeno tipo III, acompanhada por aumento significativo do tipo III ao nível proteico de cerca de 50% (DEVEAUD *et al.*, 1998). Uma vez que alterações adversas na complacência também acompanham os processos fibróticos, estes resultados sugerem uma associação entre o aumento quantitativo de colágeno tipo III e as alterações nas propriedades viscoelásticas da bexiga. Alterações semelhantes na composição do colágeno e complacência têm sido observadas no tecido muscular cardíaco, submetido à sobrecarga de volume. Estudos futuros são necessários para elucidar o mecanismo de resposta celular aos fatores neurológicos, mecânicos ou químicos que alteram a expressão gênica do colágeno (DEVEAUD *et al.*, 1998).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

- Avaliar as características clínicas, laboratoriais, de imagem e de tratamento das crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior durante o seguimento.

3.2. Objetivos específicos

- Analisar os fatores de risco para o espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior.
- Analisar os fatores de risco para cicatriz renal nos pacientes portadores de disfunção do trato urinário inferior.
- Avaliar o impacto do tratamento dos pacientes portadores de disfunção do trato urinário inferior no período de seguimento.

4. MÉTODOS

4.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional longitudinal, porém retrospectivo, do tipo coorte histórica, no qual o pesquisador observa no presente a exposição ocorrida ao longo de um determinado tempo do passado (GOULART, 2000). Este tipo de estudo tem a vantagem de fornecer a melhor informação sobre a etiologia das doenças/desfecho e a medida mais direta do risco de desenvolvê-la a partir dos grupos de expostos e não-expostos formados em um determinado momento antes do início do atual estudo (CÂMARA, TAMBELLINI, 2003; BONITA *et al.*, 2010).

4.2. Local do estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Disfunção do Trato Urinário Inferior (DTUI) da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, anexo São Vicente de Paulo.

Neste ambulatório de referência em DTUI, são atendidos crianças e adolescentes, de ambos os sexos, portadores de disfunção do trato urinário inferior, provenientes da região metropolitana de Belo Horizonte e demais cidades do interior do Estado, bem como lactentes com mielodisplasias encaminhados pelo serviço de medicina fetal do Hospital das Clínicas. São realizadas consultas médicas, de enfermagem e de fisioterapia que têm como objetivo comum a preservação do trato urinário superior. A equipe de trabalho é interdisciplinar, formada por pediatra, nefrologista pediátrico, enfermeiro, todos, docentes da Faculdade de Medicina e da Escola de Enfermagem, fisioterapeutas e alunos de iniciação científica da Faculdade de Medicina – UFMG.

4.3. População, período, critérios de inclusão e de exclusão

A população foi composta por todos os pacientes inscritos no Ambulatório de DTUI no período de março de 1996 a agosto de 2011, totalizando 265 crianças e adolescentes com ou sem espessamento da parede vesical. A amostra foi selecionada a partir dos seguintes critérios:

a) Critérios de inclusão:

- Pacientes com DTUI de etiologia neurológica ou não neurológica atendidos no Ambulatório de Disfunção do Trato Urinário Inferior.
- Pacientes cujos pais ou cuidadores concordaram com a participação no estudo e assinaram o termo de consentimento.

- Pacientes que tinham realizado no mínimo dois exames ultrassonográficos renais (USR) e da dinâmica da micção (USDM) com intervalo igual ou maior que seis meses entre eles.

b) Critérios de exclusão:

- Pacientes com enurese noturna monossintomática.
- Pacientes com idade de 18 anos ou mais na realização do primeiro estudo USR e USDM.

4.4. Amostra

Até a data final da coleta de dados, estavam cadastrados 265 crianças e adolescentes no Ambulatório de DTUI. Neste estudo, a amostra foi composta por 192 pacientes de ambos os sexos portadores de DTUI de etiologia neurológica ou não, com ou sem espessamento da parede vesical, com idade entre zero e 16,8 anos na ocasião do primeiro USR e USDM. Foram excluídos 73 pacientes devido à presença de apenas um USR e USDM (n=51), à idade acima de 18 anos na ocasião do primeiro estudo ultrassonográfico (n=2), à ausência de USR e USDM ou com dados incompletos (n=17), à causa anatômica - ureter ectópico (n=1) e ao intervalo inferior a seis meses entre os dois únicos USR e USDM (n=2). Destes pacientes excluídos, oito crianças tinham idade inferior a um ano e cinco tinham menos de dois anos de idade.

4.5. Delineamento do estudo

Foram avaliados os dados clínicos, laboratoriais e de imagem dos pacientes do Ambulatório de DTUI a partir de março de 1996 até agosto de 2011, de acordo com o protocolo do estudo:

- Função renal – à admissão e anual;
- Exame de urina rotina e cultura – a cada visita clínica;
- Ultrassonografia renal e da dinâmica da micção – anual;
- Uretrocistografia miccional (UCM) ou cistografia radioisotópica – à admissão e a cada dois anos para os pacientes com RVU;
- Estudo urodinâmico – à admissão para os pacientes com DTUI de causa neurológica e de acordo com a evolução clínica;
- Cintilografia renal estática – à admissão e repetido nos pacientes com alteração no exame inicial e no estudo ultrassonográfico durante a evolução;
- Cintilografia renal dinâmica - quando necessário durante a evolução.

A presença do espessamento vesical foi avaliada no ingresso do paciente no Ambulatório de DTUI e na evolução do tratamento. Através deste critério foi possível

distinguir os pacientes que já tinham espessamento da parede vesical no momento da admissão daqueles que desenvolveram este espessamento ao longo do seguimento.

A presença de espessamento da parede vesical foi correlacionada com as variáveis independentes em dois momentos distintos denominados T0-admissão do paciente e T1- última consulta do paciente.

Foi feita a mesma análise descrita acima para presença de cicatriz renal, tentando verificar a associação entre espessamento vesical e cicatriz renal.

4.6. Variáveis do estudo

4.6.1. Variável dependente (variável resposta)

Neste estudo existiram dois desfechos: espessamento da parede vesical e cicatriz renal e a variável dependente variou de acordo com o desfecho. Deste modo, quando o desfecho era o espessamento da parede vesical, ele era a variável resposta e a cicatriz renal, a variável independente. Quando o desfecho era a cicatriz renal, ela era a variável resposta e o espessamento da parede vesical era a variável independente.

A espessura da parede vesical foi medida pela ultrassonografia renal (USR) segundo a técnica de Jequier e Rousseau (1987). Nos cortes sagitais a espessura da parede foi medida na porção póstero-inferior e nos cortes transversais, no assoalho vesical lateralmente ao trígono. O espessamento da parede vesical foi considerado quando a espessura foi maior que 3 mm com a bexiga repleta ou maior que 5 mm após a micção (JEQUIER, ROUSSEAU, 1987).

A presença de cicatriz renal foi avaliada pela cintilografia renal estática (DMSA) e pelo estudo ultrassonográfico renal.

Estas duas variáveis foram categorizadas em: 0-Não e 1-Sim.

4.6.2. Variáveis independentes (variáveis explicativas)

As variáveis independentes foram divididas em clínicas, laboratoriais, de imagem e de tratamento, totalizando 29 variáveis.

A maioria das variáveis foi categorizada em 0-Não e 1-Sim, com exceção de sexo, idade, grupo, creatinina plasmática, clearance de creatinina, capacidade vesical cistométrica máxima (CCM) e pressão do detrusor na capacidade cistométrica máxima (PCCM).

4.6.2.1. Variáveis clínicas

As variáveis clínicas foram: sexo, grupo, idade, incontinência urinária diurna, enurese noturna não-monossintomática, incontinência fecal e constipação intestinal.

O sexo foi categorizado em 0-Masculino e 1-Feminino, enquanto que o grupo foi classificado em 0-Neurológico e 1-Não neurológico. A idade por ser uma variável contínua foi classificada em ano, com uma casa decimal.

4.6.2.2. Variáveis laboratoriais

As variáveis laboratoriais foram: infecção do trato urinário (ITU), bacteriúria assintomática, creatinina plasmática e clearance de creatinina.

Foi considerada como ITU a presença de sinais e/ou sintomas da infecção urinária conforme a idade do paciente e o exame de urocultura contendo apenas um tipo de bactéria, com contagem bacteriana ≥ 50.000 ufc/ml nos casos de coleta de urina por cateterismo vesical ou ≥ 100.000 ufc/ml por micção espontânea ou perdas urinárias com coleta por saco coletor (HANSSON, JODAL, 2004; SHAIKH *et al.*, 2007). A história clínica do paciente foi valorizada, tornando-se soberana para o diagnóstico da infecção urinária (DINIZ *et al.*, 1987).

A bacteriúria assintomática foi considerada quando a urocultura mostrou-se positiva, porém com ausência de sinais ou sintomas de ITU (HANSSON, JODAL, 2004).

A creatinina plasmática foi medida em mg/dl e o clearance de creatinina determinado em ml/min/1,73 m²SC pela fórmula: **[constante (K) + estatura(cm)/ creatinina plasmática]**. O valor de K variou de acordo com a idade e o sexo. Considerou-se K= 0,45 para o 1º ano de vida em ambos os sexos; K= 0,55 para crianças entre um e 12 anos de idade em ambos os sexos e meninas a partir de 13 anos de idade e K= 0,70 para meninos a partir de 13 anos.

4.6.2.3. Variáveis de imagem

As variáveis de imagem foram: dilatação de pelve e/ou cálices renais, dilatação de ureteres, parede vesical trabeculada, divertículo vesical, capacidade vesical detectada ao USDM, contrações involuntárias do detrusor, resíduo pós-miccional, contrações do assoalho pélvico, pressão do detrusor na capacidade cistométrica máxima (PCCM) e refluxo vesicoureteral (RVU).

A capacidade vesical foi categorizada em 0-Normal e 1-Alterada. A capacidade vesical estimada para a idade foi calculada pela seguinte fórmula: **[CV= (idade em anos X 30) + 30]** para crianças maiores de um ano até os 12 anos de idade, de acordo com a ICCS (2006). Acima desta idade, a capacidade vesical foi considerada como sendo 390 ml a 450

ml. Em lactentes até 12 meses, ela foi estimada pela fórmula: **[CV= (idade em meses X 2,5) + 38]**. A capacidade vesical foi considerada aumentada quando maior que 150% e diminuída quando menor que 65% em relação à capacidade vesical esperada para a idade (NEVÉUS *et al.*, 2006).

A PCCM determinada pelo estudo urodinâmico, é a pressão intravesical menos a pressão intra-abdominal, com a bexiga na repleção máxima (TANAGHO, 1994). Foi categorizada em 0-Normal e 1-Elevada (> 35 cm H₂O).

A dilatação de pelve e/ou cálices renais compreende a dilatação da pelve renal com ou sem aumento de cálices maiores e/ou menores. Detectada pelo USR e USDM nas fases de enchimento e esvaziamento vesical.

Os ureteres foram considerados dilatados quando o diâmetro foi superior a 4 mm detectado no USDM nas fases de enchimento e esvaziamento vesical.

A parede vesical foi definida como trabeculada de acordo com o USDM e a uretrocistografia miccional (UCM).

A presença de divertículo vesical foi definida através do USR e da UCM.

As contrações involuntárias do músculo detrusor foram identificadas através do USDM durante a fase de enchimento vesical (ABRAMS *et al.*, 2002).

Foi determinado, através do USDM, como resíduo pós-miccional em crianças, o volume acima de 20 ml, o que indica esvaziamento vesical incompleto (NORGAARD *et al.*, 1998; NEVÉUS *et al.*, 2006).

A contração voluntária da musculatura do assoalho pélvico foi identificada através do USDM como uma tentativa de inibir as contrações do detrusor e evitar as perdas urinárias.

O refluxo vesicoureteral foi diagnosticado através da uretrocistografia miccional e/ou da cistografia radioisotópica direta.

4.6.2.4. Variáveis de tratamento

Foram consideradas como variáveis de tratamento: uso de anticolinérgicos, quimioprofilaxia, cateterismo vesical intermitente limpo, vesicostomia incontinente, vesicostomia continente, ampliação vesical e conduto anterógrado cólico.

As variáveis: creatinina plasmática, clearance de creatinina, pressão do detrusor na capacidade cistométrica máxima, uso de anticolinérgicos e cateterismo vesical intermitente limpo, quimioprofilaxia, vesicostomia incontinente, vesicostomia continente, ampliação vesical e conduto anterógrado cólico não foram submetidas aos testes estatísticos, tendo sido feita análise descritiva.

4.7. Coleta de dados

Os dados foram coletados dos prontuários da Nefrologia Pediátrica contendo o registro da evolução clínica e dos resultados dos exames complementares (laboratoriais e de imagem) das crianças e adolescentes em seguimento no Ambulatório da DTUI. Para os dados incompletos, recorreu-se aos prontuários do SAME (Serviço de arquivo médico e estatística) e aos exames laudados no serviço de radiologia do Hospital das Clínicas.

Ressalta-se que um banco de dados Access – Microsoft foi criado em 1996 para inclusão do pacientes, cujos dados foram conferidos e completados.

4.8. Aspectos éticos

O Projeto de Pesquisa foi aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG em 20/06/08. O protocolo de pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG em 20/08/08 (Parecer nº ETIC 345/08 – ANEXO).

A pesquisa foi apresentada ao paciente e ao seu responsável legal no dia da consulta de seguimento no Ambulatório de DTUI. Foram explicadas pela pesquisadora, a finalidade do estudo e a garantia da preservação da identidade do paciente. Após a concordância em participar do estudo, eles foram orientados quanto ao termo de consentimento específico para cada faixa etária (APÊNDICES), que após a compreensão da leitura foi assinado pelo próprio paciente, a partir de 18 anos de idade ou pelo responsável.

4.9. Tratamento e análise dos dados

Inicialmente foi realizada uma análise estatística descritiva baseada na apresentação dos dados, sendo para isso utilizadas medidas-síntese como a mediana, o mínimo e o máximo, além da distribuição percentual das variáveis categóricas. Em seguida, foram avaliados os resultados das intervenções realizadas no Ambulatório de DTUI. Com essa finalidade, foram comparadas variáveis clínicas e de imagens (ultrassonográficas, radiológicas e de medicina nuclear) na admissão e no final do acompanhamento. Neste contexto, foram calculadas as razões de chance (odds ratio) de um evento ocorrer nos dois diferentes tempos (admissão e final do seguimento).

Após a análise descritiva inicial, foi desenvolvido um modelo preditivo dos desfechos estudados (presença de espessamento vesical e de cicatriz renal). Assim, foi realizada inicialmente uma análise univariada para avaliar a possível associação entre as variáveis preditivas e o desfecho do estudo. Para o desfecho espessamento vesical, a amostra foi dividida e inicialmente foi analisado o estrato de pacientes que não apresentavam essa característica na admissão do ambulatório. Nesse contexto, foram

calculadas as razões de chance de o evento ocorrer no final do seguimento. Após a análise univariada, foi realizada a análise multivariada, sendo desenvolvido um modelo de regressão logística, incluindo inicialmente todas as variáveis associadas ao desfecho, com um nível de significância de 25% ($p < 0,25$). Somente as variáveis que mantiveram uma associação independente com a presença de espessamento vesical, com p menor que 0,05, foram mantidas no modelo final. A mesma metodologia foi empregada para o estrato dos pacientes com espessamento vesical na admissão com o objetivo de avaliar possíveis variáveis preditivas de melhora dessa alteração ultrassonográfica.

5. RESULTADOS

Participaram do estudo 192 pacientes atendidos no Ambulatório de Disfunção do Trato Urinário Inferior (DTUI) do Hospital das Clínicas de Belo Horizonte. O período analisado para inclusão dos pacientes foi de março de 1996 a agosto de 2011. Os pacientes tiveram um tempo de seguimento que variou de 0,6 a 15,1 anos, com mediana de 4,9 anos.

Dentre os pacientes, 123 (64,1%) eram do sexo feminino, 116 (60,4%) do grupo neurológico e 76 (39,6%) do grupo não neurológico. A mielomeningocele detectada em 90 pacientes foi a principal causa neurológica (FIGURA 4). A maioria dos pacientes com MMC (70%) desenvolveu hidrocefalia que foi compensada pelo uso da derivação ventrículo peritoneal (DVP).

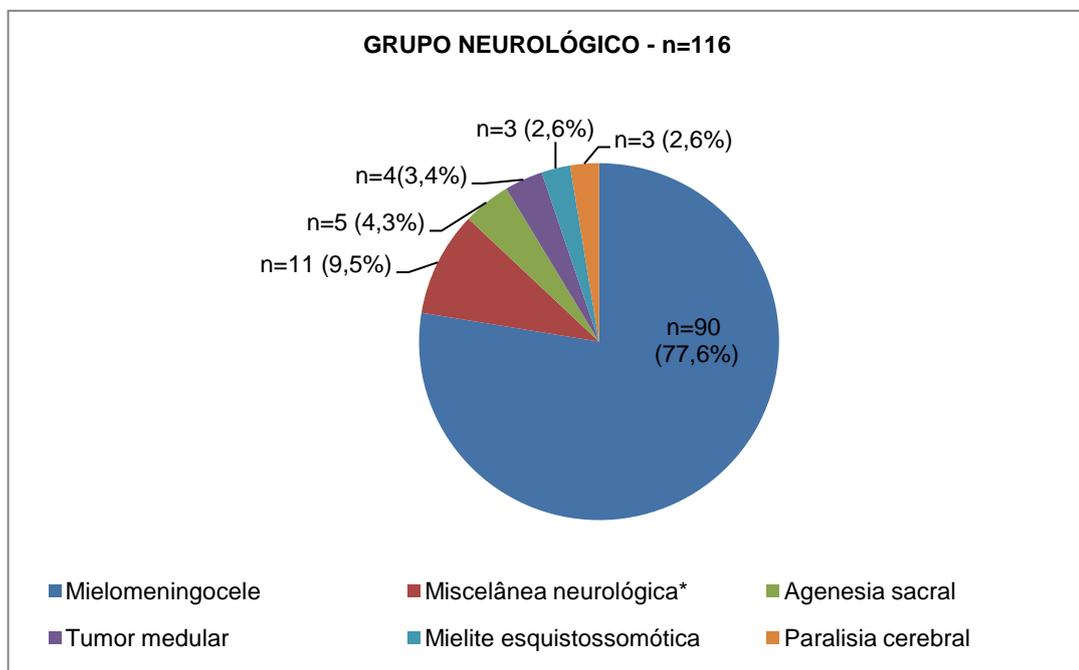


FIGURA 4. Causas neurológicas da disfunção do trato urinário inferior

* Foram considerados: anomalia e agenesia anorectal, encefalite pós-varicela, indeterminado, lipoma, meningite, paquimeningite hipertrófica, Síndrome de Vacter e de Turner.

Quanto às causas não neurológicas, o distúrbio funcional (60,5%) e o RVU primário (26,3%) foram as mais predominantes (FIGURA 5).

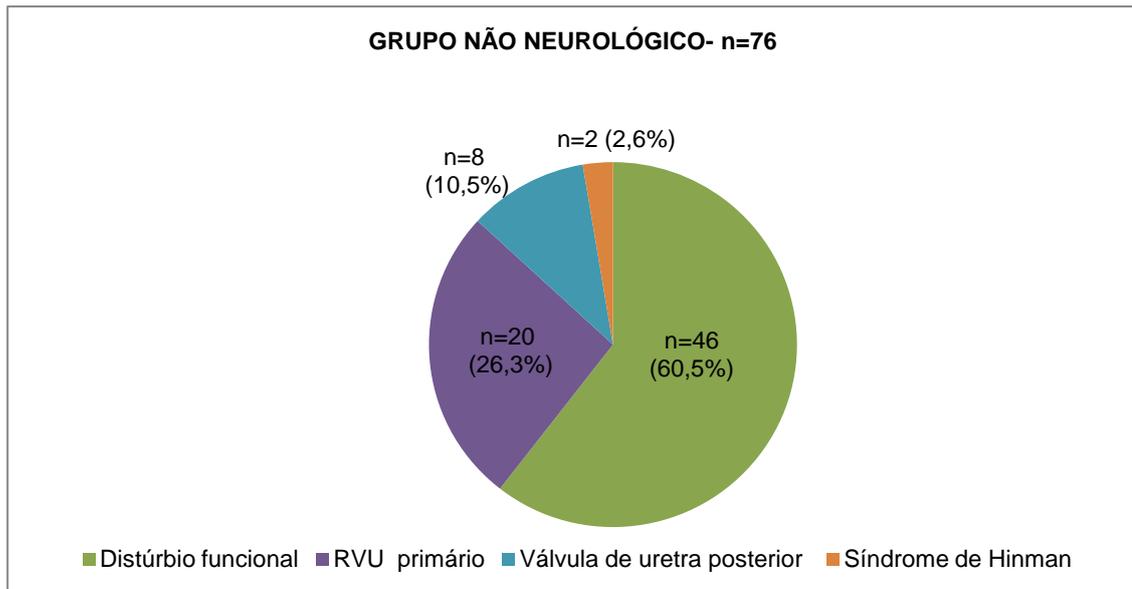


FIGURA 5. Causas não neurológicas da disfunção do trato urinário inferior

Houve a predominância de crianças e adolescentes do sexo feminino no grupo neurológico (61,2%) e no grupo não neurológico (68,4%). O refluxo vesicoureteral esteve presente em 57 pacientes (33,1%), dos quais 26 eram do grupo não neurológico e 31 do neurológico. Vinte pacientes tinham o RVU como diagnóstico principal (forma primária) e 37 pacientes o apresentavam associado a outras doenças de base.

5.1. A amostra

5.1.1. Características clínicas, laboratoriais e de tratamento

No momento de admissão no Ambulatório de DTUI, a idade dos pacientes do estudo (n=192) variou de 0,1 a 16,8 anos, com mediana de 6,6 anos.

Como apresentado na TABELA 1, a maioria dos pacientes tinha incontinência urinária diurna e enurese noturna não monossintomática. Aproximadamente metade dos pacientes tinha constipação intestinal e incontinência fecal. A infecção urinária ocorreu em 15% dos pacientes, enquanto que a bacteriúria assintomática foi mais prevalente, acometendo cerca de 1/3 dos pacientes. Como método de esvaziamento vesical, 1/4 dos pacientes usavam o cateterismo vesical intermitente limpo. Aproximadamente a metade dos pacientes fazia uso de quimioprofilaxia e a maioria não usava anticolinérgico.

Dos pacientes que tinham o nível plasmático de creatinina mensurado (n=176), em todos eles, o nível era normal, com mediana de 0,5 (0,1-1,1) mg/dl. O clearance de

creatinina foi avaliado em 159 pacientes, com mediana de 138 (36,0 - 456,5) ml/min/1,73 m²SC.

Com relação à abordagem cirúrgica, 14 pacientes (7,3%) tinham sido submetidos à vesicostomia incontinente, três (1,6%) à vesicostomia continente, dois (1,0%) à ampliação vesical e um paciente (0,5%) havia realizado o conduto para a realização de enema anterógrado cólico.

TABELA 1. Variáveis clínicas, laboratoriais e de tratamento da amostra à admissão

VARIÁVEIS	NÃO		SIM	
	N	%	N	%
Incontinência urinária diurna	34	17,7	158	82,3
Enurese noturna	41	21,4	151	78,6
Constipação intestinal	100	52,1	92	47,9
Incontinência fecal	88	45,8	104	54,2
Infecção urinária	164	85,4	28	14,6
Bacteriúria assintomática	127	66,1	65	33,9
Cateterismo vesical	143	74,5	49	25,5
Quimioprofilaxia	99	51,6	93	48,4
Anticolinérgico	139	72,4	53	27,6

5.1.2. Características de imagem

Com relação às características ultrassonográficas dos pacientes da amostra no momento de admissão no Ambulatório de DTUI, 114 pacientes (59,4%) tinham a capacidade vesical normal e 78 (40,6%), alterada para a idade. No que se refere à PCCM mensurada em 111 pacientes através da avaliação urodinâmica, a mediana foi de 22 (1-144) cm H₂O, no qual 85 pacientes (76,6%) apresentaram a PCCM normal e 26 (23,4%), a PCCM maior que 35 cm H₂O.

De acordo com a TABELA 2, durante a admissão, a maior parte dos pacientes apresentava contrações involuntárias do detrusor, cerca de metade tinha contrações do assoalho pélvico, dilatação de ureter e resíduo pós-miccional. A presença de parede vesical trabeculada e divertículo vesical foram observados em um número menor de pacientes.

TABELA 2. Variáveis de imagem da amostra à admissão

VARIÁVEIS	NÃO		SIM	
	N	%	n	%
Contrações involuntárias do detrusor ⁽¹⁾	58	30,4	133	69,6
Contrações do assoalho pélvico ⁽²⁾	96	54,9	79	45,1
Dilatação pélvica e/ou calicinal	117	60,9	75	39,1
Dilatação de ureter	98	51,0	94	49,0
Parede vesical trabeculada ⁽³⁾	143	75,7	46	24,3
Divertículo vesical	165	85,9	27	14,1
Resíduo pós-miccional	100	52,1	92	47,9
Refluxo vesicoureteral ⁽⁴⁾	115	66,9	57	33,1

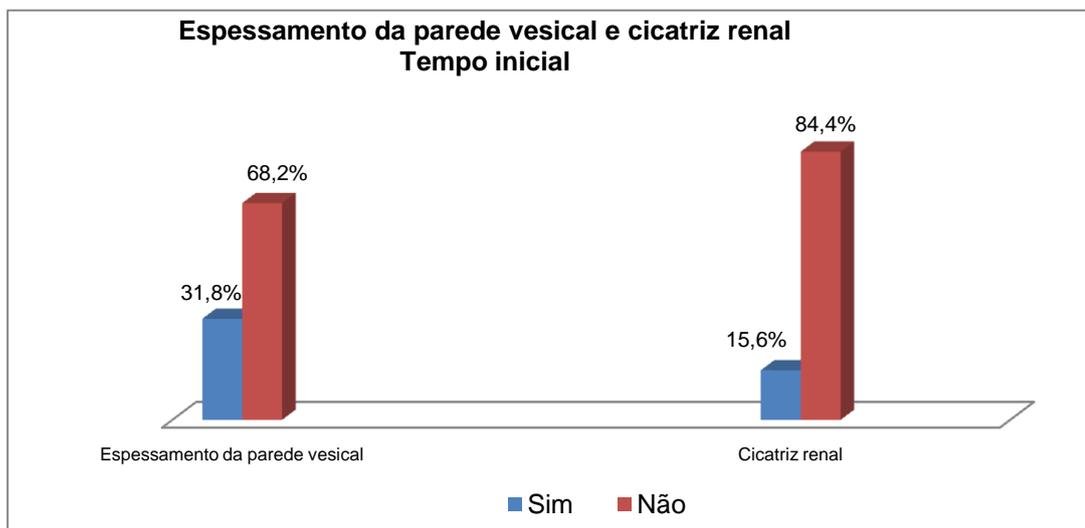
(1) n= 191

(2) n= 175

(3) n= 189

(4) n= 172

A espessura da parede vesical variou de 1 mm a 9 mm, com mediana de 4,3 mm. Cento e trinta e um pacientes (68,2%) tinham a bexiga normoespessa e 61 (31,8%) tinham a bexiga espessada (FIGURA 6). Com relação à cicatriz renal, estava presente em 30 pacientes (15,6%) e ausente em 162 (84,4%).

**FIGURA 6. Espessamento da parede vesical e cicatriz renal**

5.2. Grupos de pacientes

Considerando o desfecho como o espessamento da parede vesical, os pacientes do estudo foram divididos quanto ao desfecho em dois grupos, a saber:

- GRUPO 1: pacientes com espessamento da parede vesical
- GRUPO 2: pacientes sem espessamento da parede vesical

Estes grupos foram divididos em subgrupos de acordo com a evolução dos pacientes, conforme apresentado abaixo:

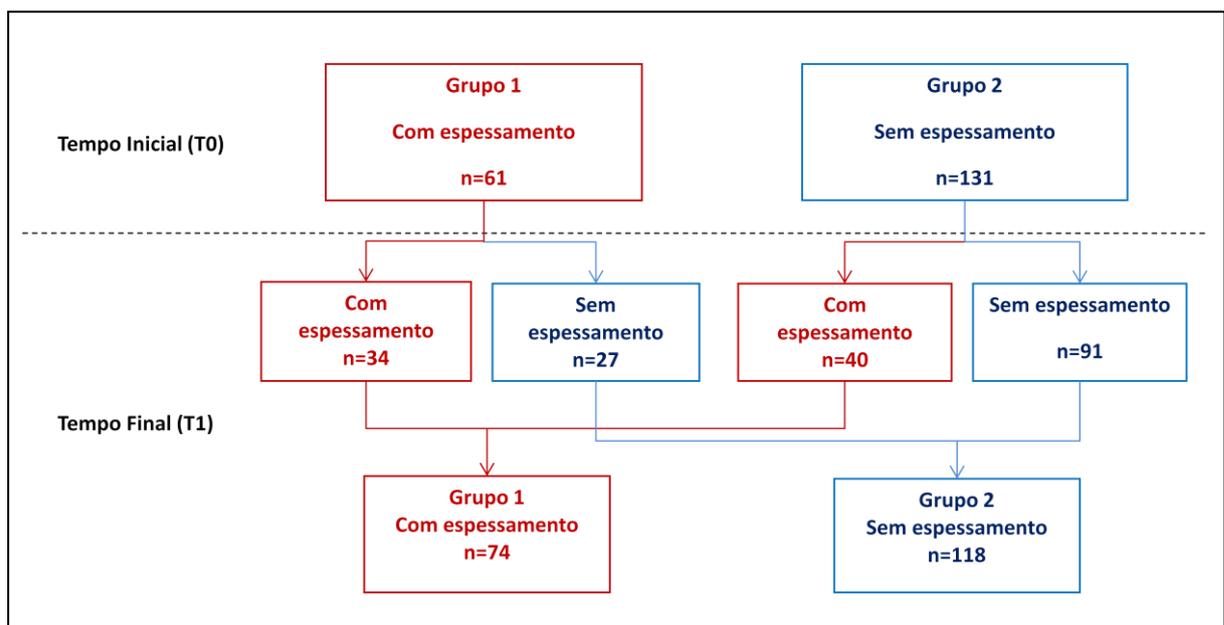


FIGURA 7. Evolução dos pacientes em relação ao espessamento da parede vesical

Deste modo, dentre os 61 pacientes com espessamento da parede vesical à admissão (T0), 55,7% mantiveram-se com a bexiga espessada, enquanto em 44,3% houve a regressão do espessamento. No entanto, dos 131 pacientes que estavam com bexiga normoespessa em T0, a maioria (69,5%) manteve-se desta forma e 30,5% espessaram a parede vesical em T1 (FIGURA 7).

5.2.1. Características clínicas, laboratoriais e de tratamento

a) No tempo inicial (T0)

Por ocasião do tempo inicial (T0) o grupo 1 foi composto de 61 pacientes com parede vesical espessada, (22 masculino, 39 feminino). A idade variou de 0,2 a 16,8 anos

com mediana de 8,5 anos. Trinta e sete pacientes (60,7%) eram do grupo neurológico e 24 (39,3%) do não neurológico. Três pacientes (4,9%) tinham vesicostomia incontinente, apenas um (1,6%) vesicostomia continente e nenhum, ampliação vesical ou conduto anterógrado cólico. Vinte pacientes (32,8%) realizavam o CIL.

O grupo 2 foi formado por 131 pacientes sem espessamento da parede da bexiga, (47 masculino, 84 feminino). A idade variou de 0,1 a 15,6 anos, com mediana de 5,8 anos. Setenta e nove pacientes (60,3%) eram do grupo neurológico e 52 (39,7%) do não neurológico. Onze pacientes (8,4%) apresentavam vesicostomia incontinente, dois (1,5%) tinham vesicostomia continente, dois (1,5%) ampliação vesical e um paciente (0,8%) conduto anterógrado cólico. Vinte e nove pacientes (22,1%) usavam o CIL.

Nos dois grupos os sintomas prevalentes foram: a incontinência urinária diurna e a enurese noturna não monossintomática, enquanto que cerca de metade dos pacientes apresentava constipação intestinal, incontinência fecal e fazia uso de quimioprofiláticos (TABELA 3).

b) No tempo final (T1)

O grupo 1 foi formado por 74 pacientes, (35 masculino, 39 feminino). A idade variou de 0,6 a 26,4 anos com mediana de 13,7 anos. Cinquenta e cinco pacientes (74,3%) eram do grupo neurológico e apenas 19 (25,7%), do não neurológico. Cinco pacientes (6,8%) tinham vesicostomia incontinente, quatro (5,4%) vesicostomia continente, dois (2,7%) ampliação vesical e nenhum, conduto anterógrado cólico. A maioria dos pacientes tinha incontinência urinária diurna e enurese noturna não monossintomática. A constipação intestinal, a incontinência fecal e o uso de anticolinérgico ocorreram em aproximadamente metade dos pacientes. Poucos usavam quimioprofilático e 33 pacientes (44,6%) realizavam o CIL (TABELA 3).

O grupo 2 foi composto de 118 pacientes, (34 masculino, 84 feminino). A idade variou de 1,1 a 23,0 anos, com mediana de 12,6 anos de idade. Sessenta e um pacientes (51,7%) eram do grupo neurológico e 57 (48,3%) do não neurológico. Quatro pacientes (3,4%) tinham vesicostomia incontinente, sete (5,9%) vesicostomia continente, cinco (4,2%) ampliação vesical e quatro (3,4%) conduto anterógrado cólico. A incontinência urinária diurna e a enurese noturna não monossintomática foram detectadas em 50% dos pacientes; 36,4% apresentavam constipação intestinal, 35,6% incontinência fecal, 35,6% bacteriúria assintomática, 31,4% realizavam o CIL e 43,2% usavam anticolinérgico (TABELA 3).

Na TABELA 3 são apresentadas as características clínicas, laboratoriais e de tratamento dos grupos 1 e 2 em T0 e T1.

Ao longo do seguimento, a presença de incontinência urinária diurna, de enurese noturna não monossintomática e de incontinência fecal diminuiu em ambos os grupos, sobretudo nos pacientes com bexiga normoespessa. A presença de constipação intestinal aumentou nos pacientes com espessamento da parede vesical e diminuiu naqueles sem espessamento. Nos dois grupos detectamos: uma prevalência de ITU menor do que a de bacteriúria assintomática, uma redução do uso de quimioprolático e aumento do uso de CIL e anticolinérgicos (TABELA 3).

TABELA 3. Variáveis clínicas, laboratoriais e de tratamento dos grupos 1 e 2 em T0 e T1

VARIÁVEIS (Presentes)	GRUPO 1				GRUPO 2			
	Com espessamento				Sem espessamento			
	T0 (n=61)		T1(n=74)		T0 (n=131)		T1 (n=118)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Incontinência urinária diurna	49	80,3	53	71,6	109	83,2	59	50,0
Enurese noturna	48	78,7	48	64,9	103	78,6	60	50,8
Constipação intestinal	31	50,8	39	52,7	61	46,6	43	36,4
Incontinência fecal	32	52,5	36	48,6	72	55,0	42	35,6
Infecção urinária	12	19,7	8	10,8	16	12,2	4	3,4
Bacteriúria assintomática	24	39,3	30	40,5	41	31,3	42	35,6
Cateterismo vesical	20	32,8	33	44,6	29	22,1	37	31,4
Quimioprofilaxia	33	54,1	13	17,6	60	45,8	18	15,3
Anticolinérgico	27	44,3	39	52,7	26	19,8	51	43,2

5.2.2. Características de imagem

a) No tempo inicial (T0)

Com relação à capacidade vesical, praticamente não houve diferença entre os pacientes com e sem espessamento vesical. No grupo 1, a capacidade vesical apresentou-se normal em 59,0% e alterada em 41,0%, enquanto que no grupo 2, ela foi normal em 59,6% e alterada em 40,4%. As características de imagem dos grupos 1 e 2 em T0 são apresentadas na TABELA 4.

De acordo com a TABELA 4 as alterações prevalentes no grupo com espessamento da parede vesical foram: contrações involuntárias do detrusor, dilatação pélvica e/ou calicinal, dilatação de ureter, parede vesical trabeculada e resíduo pós-miccional. Estes sintomas foram menos prevalentes no grupo 2. A cicatriz renal foi detectada em 23,0% e 12,2%, grupo 1 e 2, respectivamente.

b) No tempo final (T1)

No grupo 1 a capacidade vesical foi normal em 28,4% dos pacientes e alterada em 71,6%, enquanto que no grupo 2, ela foi normal em 26,3% e alterada em 73,7%.

De acordo com a TABELA 4, a mesma tendência que se observou no T0 se manteve no T1 com maior prevalência das alterações no grupo 1. A cicatriz renal foi detectada em 23,0% e 16,9%, grupo 1 e 2, respectivamente. Ocorreu uma redução do RVU nos dois grupos e nos dois tempos (TABELA 4).

TABELA 4. Variáveis de imagem dos grupos 1 e 2 em T0 e T1

VARIÁVEIS (Presentes)	GRUPO 1				GRUPO 2			
	Com espessamento				Sem espessamento			
	T0 (n=61)		T1 (n=74)		T0 (n=131)		T1 (n=118)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Contrações involuntárias do detrusor ⁽¹⁾	51	83,6	54	73,0	82	63,1	66	55,9
Contrações do assoalho pélvico ⁽²⁾	28	50,9	37	52,1	51	42,5	61	56,0
Dilatação pélvica e/ou calicinal	35	57,4	49	66,2	40	30,5	46	39,0
Dilatação de ureter	44	72,1	60	81,1	50	38,2	64	54,2
Parede vesical trabeculada ⁽³⁾	39	63,9	44	60,3	7	5,5	4	3,4
Divertículo vesical ⁽⁴⁾	22	36,1	25	34,7	5	3,8	6	5,2
Resíduo pós-miccional	29	47,5	42	56,8	63	48,1	45	38,1
RVU ⁽⁵⁾	19	35,8	12	18,5	38	32,5	25	23,4
Cicatriz renal	14	23,0	17	23,0	16	12,2	20	16,9
Com espessamento:	T0 - (2) n=55	(5) n=53						
	T1 - (2) n=71	(3) n=73	(4) n=72		(5) n=65			
Sem espessamento:	T0 - (1) n=130	(2) n=120	(3) n=128		(5) n=117			
	T1 - (2) n=109	(3) n=116	(4) n=116		(5) n= 107			

5.3. Impacto do Tratamento

Como os pacientes com ou sem espessamento da parede vesical foram estudados em dois momentos distintos (T0 e T1), avaliou-se o impacto do tratamento no período de seguimento destes pacientes. Os parâmetros avaliados foram: incontinência urinária diurna, enurese noturna não monossintomática, constipação intestinal, incontinência fecal, infecção do trato urinário, bacteriúria assintomática, espessamento da parede vesical, contrações involuntárias do detrusor, dilatação pélvica e/ou calicinal, dilatação de ureter, parede vesical trabeculada, divertículo vesical, resíduo pós-miccional, refluxo vesicoureteral e cicatriz renal conforme apresentado na TABELA 5.

Ao longo do tratamento o número de pacientes com incontinência urinária diurna, enurese noturna não monossintomática, incontinência fecal, ITU e RVU reduziu significativamente, enquanto que a dilatação de pelve e/ou cálices renais e de ureteres aumentou significativamente. Também houve um aumento significativo do uso do cateterismo vesical intermitente limpo ($p=0,026$) e da terapia com anticolinérgico ($p=0,0024$).

TABELA 5. Impacto do tratamento sobre as variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem em T0 e T1

VARIÁVEIS	T0	T1	OR (CI 5-95%)	P
Incontinência urinária diurna				
Sim	158	112	0,30 (0,18 - 0,48)	< 0,001
Não	34	80		
Enurese noturna				
Sim	151	108	0,46 (0,29 - 0,73)	< 0,001
Não	41	84		
Constipação intestinal				
Sim	92	82	0,81 (0,54 - 1,21)	0,35
Não	100	110		
Incontinência fecal				
Sim	104	78	0,58 (0,38 - 0,86)	0,010
Não	88	114		
Infecção Urinária				
Sim	28	12	0,39 (0,19 - 0,79)	0,0027
Não	164	180		
Bacteriúria assintomática				
Sim	65	72	1,17 (0,77 - 1,78)	0,53
Não	127	120		
Espessamento vesical				
Sim	61	74	1,34 (0,88 - 2,05)	0,205
Não	131	118		
Contrações involuntárias do detrusor⁽¹⁾				
Sim	133	120	0,73 (0,47 - 1,11)	0,14
Não	58	72		
Dilatação pélvica e/ou calicinal				
Sim	75	95	1,53 (1,01 - 2,3)	0,04
Não	117	97		
Dilatação de ureter				
Sim	94	124	1,9 (1,26 - 2,86)	0,002
Não	98	68		
Parede vesical trabeculada⁽²⁾				
Sim	46	48	1,05 (0,66 - 1,68)	0,81
Não	143	141		
Divertículo vesical⁽³⁾				
Sim	27	31	1,2 (0,68 - 2,11)	0,60
Não	165	157		
Resíduo pós-miccional				
Sim	92	87	0,90 (0,60 - 1,34)	0,68
Não	100	105		
RVU⁽⁴⁾				
Sim	57	37	0,54 (0,33-0,88)	0,01
Não	113	135		
Cicatriz renal				
Sim	30	37	1,28 (0,76-2,18)	0,34
Não	162	155		

T0: (1) n= 191 (4) n= 170

T1: (3) n=188 (4) n =172

T0 e T1: (2) n= 189

5.4. Fatores de risco para o espessamento da parede vesical

As variáveis incluídas na análise estatística para fatores de risco para o espessamento da parede vesical foram: sexo, idade, grupo, incontinência urinária diurna, enurese noturna não monossintomática, constipação intestinal, incontinência fecal, ITU, bacteriúria assintomática, capacidade vesical, contrações involuntárias do detrusor,

contrações do assoalho pélvico, dilatação pélvica e/ou calicinal, dilatação de ureter, parede vesical trabeculada, divertículo vesical, resíduo pós-miccional, RVU e cicatriz renal.

A idade por ser uma variável contínua não foi acrescida na TABELA 6, no entanto foi submetida aos testes estatísticos.

5.4.1. Análise univariada dos pacientes que não estavam com a parede vesical espessada em T0

A análise univariada dos fatores de risco para o espessamento da parede vesical mostrou que a presença das variáveis: sexo masculino, grupo neurológico, incontinência fecal, bacteriúria assintomática, contrações involuntárias do detrusor, contrações do assoalho pélvico e divertículo vesical se associaram com a presença de espessamento vesical à admissão, conforme apresentado na TABELA 6.

TABELA 6. Análise univariada dos fatores de risco para o espessamento da parede vesical

VARIÁVEIS T0	Com espessamento	Sem espessamento	Odds ratio (IC 5-95%)	P
	T1 (n=40)	T1 (n=91)		
Sexo				
Masculino	21	26	2,76	0,009
Feminino	19	65	(1,28 - 5,96)	
Grupo				
Neurológico	33	46	4,61	0,001
Não neurológico	7	45	(1,85 - 11,49)	
Incontinência urinária diurna				
Sim	36	73	2,21	0,17
Não	4	18	0,69 - 7,04	
Enurese noturna				
Sim	32	71	1,12	0,79
Não	8	20	0,49 - 2,82	
Constipação intestinal				
Sim	23	38	1,88	0,098
Não	17	53	0,88 - 4,00	
Incontinência fecal				
Sim	29	43	2,94	0,008
Não	11	48	1,31 - 6,59	
Infecção Urinária				
Sim	4	12	0,73	0,60
Não	36	79	0,22 - 2,42	
Bacteriúria assintomática				
Sim	18	23	2,42	0,026
Não	22	68	1,10 - 5,28	
Capacidade vesical (CCM)				
Normal	21	57	0,65	0,27
Alterada	19	34	0,31 - 1,39	
Contrações involuntárias do detrusor⁽¹⁾				
Sim	30	52	3,25	0,005
Não	9	39	1,41 - 7,49	
Contrações do assoalho pélvico⁽²⁾				
Sim	10	41	0,27	0,02
Não	27	42	0,16 - 0,88	
Dilatação pélvica e/ou calicinal				
Sim	13	27	1,14	0,74
Não	27	64	0,51 - 2,54	
Dilatação de ureter				
Sim	18	32	1,50	0,28
Não	22	59	0,70 - 3,21	
Parede trabeculada⁽³⁾				
Sim	3	4	1,84	0,43
Não	35	86	0,39 - 8,66	
Divertículo vesical				
Sim	4	1	10,0	0,042
Não	36	90	1,08 - 92,5	
Resíduo pós-miccional				
Sim	24	39	2,0	0,07
Não	16	52	0,93 - 4,26	
RVU⁽⁴⁾				
Sim	11	27	0,93	0,87
Não	24	55	0,39 - 2,18	
Cicatriz renal				
Sim	6	10	1,43	0,52
Não	34	81	0,48 - 4,24	

Com espessamento: (1) n=39 (2) n=37 (3) n=38 (4) n=35 Sem espessamento: (2) n= 83 (3) n= 90 (4) n= 82

5.4.2. Análise multivariada dos pacientes que não estavam com a parede vesical espessada em T0

Através da análise multivariada as variáveis: sexo masculino, grupo neurológico e presença de divertículo vesical foram os fatores de risco para o desenvolvimento do espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes com DTUI à admissão (TABELA 7).

TABELA 7. Análise multivariada dos fatores de risco para o espessamento da parede vesical

VARIÁVEIS	Odds ratio (OR)	Intervalo de confiança IC (5-95%)		Valor de p
		Inferior	Superior	
Sexo masculino	2,415	1,059	5,508	0,036
Grupo neurológico	4,860	1,829	12,915	0,002
Divertículo vesical	12,496	1,104	141,471	0,041
Constante	0,095			0,0001

5.5. Fatores de risco para a ausência de melhora do espessamento da parede vesical

As variáveis incluídas na análise estatística para fatores de risco para a ausência de melhora do espessamento da parede vesical foram: sexo, idade, grupo, incontinência urinária diurna, enurese noturna não monossintomática, constipação intestinal, incontinência fecal, ITU, bacteriúria assintomática, capacidade vesical, contrações involuntárias do detrusor, contrações do assoalho pélvico, dilatação pélvica e/ou calicinal, dilatação de ureter, parede vesical trabeculada, divertículo vesical, resíduo pós-miccional, RVU e cicatriz renal.

5.5.1. Análise univariada dos pacientes que estavam com parede vesical espessada em T0

Nesta análise não foi detectada nenhuma variável que pudesse estar associada à ausência de melhora do espessamento da parede vesical à admissão, conforme apresentado na TABELA 8.

TABELA 8. Análise univariada dos fatores de risco para a ausência de melhora dos pacientes que estavam com parede vesical espessada em T0

VARIÁVEIS (T0)	Com espessamento T1 (n=34)	Sem espessamento T1 (n=27)	Odds ratio (IC5-95%)	P
Sexo				
Masculino	14	8	1,66	0,35
Feminino	20	19	0,56 - 4,85	
Grupo				
Neurológico	22	15	1,46	0,46
Não neurológico	12	12	0,52 - 4,12	
Incontinência urinária diurna				
Sim	26	23	0,56	0,39
Não	8	4	0,15 - 2,12	
Enurese noturna				
Sim	27	21	1,10	0,87
Não	7	6	0,32 - 3,77	
Constipação intestinal				
Sim	17	14	0,92	0,88
Não	17	13	0,33 - 2,55	
Incontinência fecal				
Sim	19	13	1,36	0,54
Não	15	14	0,49 - 3,76	
Infecção urinária				
Sim	8	4	1,76	0,39
Não	26	23	0,47 - 6,65	
Bacteriúria assintomática				
Sim	13	11	0,90	0,84
Não	21	16	0,32 - 2,53	
Capacidade vesical				
Normal	19	17	0,74	0,57
Alterada	15	10	0,26 - 2,09	
Contrações involuntárias do detrusor				
Sim	29	22	1,31	0,69
Não	5	5	0,33 - 5,12	
Contrações do assoalho pélvico⁽¹⁾				
Sim	15	13	0,79	0,67
Não	16	11	0,27 - 2,30	
Dilatação pélvica e/ou calicinal				
Sim	21	14	1,50	0,43
Não	13	13	0,53 - 4,17	
Dilatação de ureter				
Sim	26	18	1,62	0,39
Não	8	9	0,52 - 5,01	
Parede trabeculada				
Sim	24	15	1,92	0,22
Não	10	12	0,66 - 5,53	
Divertículo vesical				
Sim	13	9	1,24	0,69
Não	21	18	0,43 - 3,56	
Resíduo pós-miccional				
Sim	14	15	1,56	0,26
Não	20	12	0,20 - 1,55	
RVU⁽²⁾				
Sim	10	9	0,87	0,81
Não	19	15	0,28 - 2,70	
Cicatriz renal				
Sim	8	6	1,07	0,90
Não	26	21	0,32 - 3,59	

Com espessamento: (1) n=31 (2) n=29

Sem espessamento: (1) n=24 (2) n=24

5.6. Fatores de risco para cicatriz renal

Com o intuito de verificar se espessamento da parede vesical apresentou associação com cicatriz renal, foram incluídas para esta análise estatística as variáveis sexo, idade, grupo, incontinência urinária diurna, enurese noturna não monossintomática, constipação intestinal, incontinência fecal, ITU, bacteriúria assintomática, contrações involuntárias do detrusor, dilatação pélvica e/ou calicinal, dilatação de ureter, parede vesical trabeculada, divertículo vesical, espessamento da parede vesical, resíduo pós-miccional e RVU.

5.6.1. Análise univariada para a presença de cicatriz renal em T0

A análise univariada mostrou que enurese noturna não monossintomática, dilatação pélvica e/ou calicinal, dilatação de ureter, divertículo vesical e RVU estiveram associados com a ocorrência de cicatriz renal à admissão de acordo com a TABELA 9.

TABELA 9. Análise univariada para a presença de cicatriz renal em T0

VARIÁVEIS	Com cicatriz (n=30)	Sem cicatriz (n=162)	P
Sexo			
Masculino	8	61	0,34
Feminino	22	101	
Grupo			
Neurológico	18	98	0,83
Não neurológico	12	64	
Incontinência urinária diurna			
Sim	22	136	0,25
Não	8	26	
Enurese noturna			
Sim	19	132	0,047
Não	11	30	
Constipação intestinal			
Sim	12	80	0,45
Não	18	82	
Incontinência fecal			
Sim	14	90	0,15
Não	16	72	
Infecção urinária			
Sim	6	22	0,52
Não	24	140	
Bacteriúria assintomática			
Sim	13	52	0,32
Não	17	110	
Contrações involuntárias do detrusor⁽¹⁾			
Sim	21	112	0,86
Não	9	49	
Dilatação pélvica e/ou calicinal			
Sim	26	49	<0,001
Não	4	113	
Dilatação de ureter			
Sim	27	67	<0,001
Não	3	95	
Parede trabeculada⁽²⁾			
Sim	11	35	0,13
Não	19	124	
Divertículo vesical			
Sim	11	16	<0,001
Não	19	146	
Espessamento vesical			
Sim	14	47	0,09
Não	16	115	
Resíduo pós-miccional			
Sim	14	78	0,96
Não	16	84	
RVU⁽³⁾			
Sim	22	35	<0,001
Não	7	106	

Com cicatriz: (3) n= 29

Sem cicatriz: (1) n= 161 (2) n=159 (3) n=141

5.6.2. Análise multivariada para a presença de cicatriz renal em T0

Na análise multivariada as variáveis: espessamento da parede vesical e refluxo vesicoureteral permaneceram como preditoras independentes para cicatriz renal à admissão (TABELA 10).

TABELA 10. Análise multivariada para a presença de cicatriz renal em T0

VARIÁVEIS	Odds ratio (OR)	Intervalo de confiança		Valor de p
		IC (5-95%)		
		Inferior	Superior	
Espessamento da parede vesical	2,710	1,086	6,763	0,033
RVU	9,968	3,841	25,872	0,0001
Constante	0,044			0,0001

5.6.3. Análise univariada para a presença de cicatriz renal em T1

A análise univariada detectou que incontinência urinária diurna, dilatação pélvica e/ou calicinal, dilatação de ureter, divertículo vesical e RVU estiveram associados com a ocorrência de cicatriz renal no tempo final, conforme a TABELA 11.

TABELA 11. Análise univariada para a presença de cicatriz renal em T1

VARIÁVEIS	Com cicatriz (n=37)	Sem cicatriz (n=155)	P
Sexo			
Masculino	10	59	0,28
Feminino	27	96	
Grupo			
Neurológico	21	95	0,74
Não neurológico	16	60	
Incontinência urinária diurna			
Sim	15	97	0,024
Não	22	58	
Enurese noturna			
Sim	16	92	0,11
Não	21	63	
Constipação intestinal			
Sim	13	69	0,39
Não	24	86	
Incontinência fecal			
Sim	13	65	0,57
Não	24	90	
Infecção urinária			
Sim	4	8	0,60
Não	33	147	
Bacteriúria assintomática			
Sim	16	56	0,54
Não	21	99	
Contrações involuntárias do detrusor			
Sim	20	100	0,32
Não	17	55	
Dilatação pélvica e/ou calicinal			
Sim	31	64	<0,001
Não	6	91	
Dilatação de ureter			
Sim	33	91	0,001
Não	4	64	
Parede trabeculada⁽¹⁾			
Sim	12	36	0,31
Não	24	117	
Divertículo vesical⁽²⁾			
Sim	11	20	0,029
Não	26	131	
Espessamento vesical			
Sim	17	57	0,58
Não	20	98	
Resíduo pós-miccional			
Sim	17	70	0,92
Não	20	85	
RVU⁽³⁾			
Sim	18	19	<0,001
Não	18	117	

Com cicatriz: (1) n=36 (3)n=36

Sem cicatriz: (1) n=153 (2)n=151 (3)n=136

5.6.4. Análise multivariada para a presença de cicatriz renal em T1

Na análise multivariada as variáveis: presença de RVU e de dilatação de pelve e/ou cálices renais permaneceram como preditoras independentes para cicatriz renal no tempo final (TABELA 12).

TABELA 12. Análise multivariada para a presença de cicatriz renal em T1

VARIÁVEIS	Odds ratio (OR)	Intervalo de confiança		Valor de p
		IC (5-95%)		
		Inferior	Superior	
RVU	5,520	2,370	12,855	0,0001
Dilatação pélvica e/ou calicinal	6,062	2,143	17,149	0,001
Constante	0,035			

6. DISCUSSÃO

6.1. Parâmetros demográficos da amostra

No presente trabalho, a maioria das crianças e adolescentes era do sexo feminino e apresentava DTUI de origem neurológica no qual a mielomeningocele foi a causa principal, acompanhada de hidrocefalia em 70% dos pacientes que foi compensada pela derivação ventrículo-peritoneal (DVP, FIGURA 4). De acordo com a literatura, aproximadamente 60% das crianças com MMC e hidrocefalia precisarão da DVP (CHAKRABORTY *et al.*, 2008). Embora a DVP aumente a sobrevivência na infância, existe alguma evidência de que ter um *shunt* possa reduzir a sobrevivência durante a idade adulta (DAVIS *et al.*, 2005). Em outros estudos também há a predominância do sexo feminino na DTUI, principalmente, quando a condição é o distúrbio funcional (HELLERSTEIN, LINEBARGER, 2003; WISE *et al.*, 2003; VASCONCELOS *et al.*, 2006; LORDELO *et al.*, 2010).

O Hospital das Clínicas conta com um serviço materno fetal para onde são encaminhadas as gestantes com gravidez de risco. Desta forma, as crianças nascidas com malformação da coluna são agendadas, logo após a alta hospitalar, para acompanhamento no Ambulatório de Disfunção do Trato Urinário Inferior da Unidade de Nefrologia do HC - UFMG.

As disfunções neurológicas são responsáveis por mais comorbidades, os sintomas são mais evidentes, as condições clínicas estão mais comprometidas, o que pode justificar o encaminhamento precoce destes pacientes aos serviços especializados. As malformações fetais como os disrafismos medulares causam mais impacto nos serviços de saúde e, se não sofrerem as intervenções necessárias, podem deixar sequelas ou levar à morte.

Entretanto, apesar da DTUI funcional ser mais comum na população infantil, neste estudo ela correspondeu a apenas 39,6% dos pacientes, o que pode ser explicado pelo fato de que os sintomas urinários não motivam a família e o próprio médico da atenção primária para buscar assistência especializada. Em um estudo realizado, no nosso meio, com crianças escolares foi encontrada uma prevalência de 21,8% de sintomas do TUI; no entanto, por desconhecimento dos cuidadores e dos educadores, essas crianças não foram encaminhadas para tratamento, o que comprova o baixo nível de conhecimento da população sobre os sintomas miccionais (VAZ *et al.*, 2012). Até mesmo durante as consultas pediátricas, o diagnóstico pode ser negligenciado porque a anamnese não contemplou os sinais e sintomas da DTUI e a família não os relatou por considerá-los como normais.

O estudo de Fonseca e Monteiro (2004) que avaliou crianças e adolescentes com enurese noturna monossintomática e não monossintomática detectou que a presença de sintomas miccionais diurnos foi um fator preditivo para a disfunção da bexiga, sendo que a presença destes sintomas aumentou em até 20 vezes o risco da disfunção. Também a história clínica foi um instrumento essencial, pois permitiu o diagnóstico dos sintomas urinários diurnos em 97,3%, modificando completamente a abordagem terapêutica (FONSECA, MONTEIRO, 2004). Neste estudo a presença de enurese noturna foi a razão principal para o encaminhamento e a investigação médica especializada, embora a grande maioria dos pacientes tivesse também sintomas diurnos, principalmente, a incontinência urinária.

À admissão, a mediana de idade de encaminhamento foi 6,6 anos com uma ampla variação entre 0,1 a 16,8 anos refletindo, provavelmente, a dificuldade de diagnóstico dos distúrbios acometendo o trato urinário inferior como observado na literatura (FONSECA, MONTEIRO, 2004; VAZ *et al.*, 2012). Entretanto, ao longo dos anos, crianças cada vez mais jovens, na fase de lactentes, estão iniciando o tratamento neste serviço, fato que não se observava nos primeiros anos de funcionamento do ambulatório, o que pode, no futuro, influenciar positivamente o prognóstico desses pacientes.

6.2. Características clínicas, laboratoriais e de tratamento

Para a descrição das características clínicas, laboratoriais, de tratamento e de imagem, os pacientes foram divididos em: Grupo 1 - com espessamento da parede vesical e Grupo 2 - sem espessamento da parede vesical.

A classificação dos pacientes em grupos 1 e 2 foi feita baseada na detecção do espessamento vesical pelo estudo ultrassonográfico renal de acordo com critérios previamente estabelecidos (JEQUIER, ROUSSEAU, 1987). O estudo ultrassonográfico é um método bastante sensível para avaliação do trato urinário inferior e, na nossa experiência se constituiu como uma técnica de eleição para o diagnóstico de DTUI e o seguimento dos pacientes, principalmente após o desenvolvimento do estudo da dinâmica da micção por Filgueiras *et al.* (2003).

Neste trabalho, durante a admissão, 31,8% dos pacientes estavam com a parede vesical espessada. Em pesquisa anterior, Shapiro *et al.* (1991) sugeriram a presença precoce de alterações histológicas na parede vesical de fetos natimortos e pacientes com mielodisplasia que foram submetidos à autópsia ou à ampliação vesical, após constatarem maior quantidade de tecido conjuntivo na bexiga destes pacientes comparada aos controles normais. De acordo com Deveaud *et al.* (1998), o acúmulo anormal de componentes da matriz extracelular é, frequentemente, observado durante o

desenvolvimento de processos patológicos. Afirmam ainda, que a deposição de proteínas do colágeno e outros constituintes da matriz são a resposta do tecido à lesão, podendo levar à fibrose do órgão.

Agressões ao trato urinário como esvaziamento incompleto, dissinergia ou incoordenação detrusor-esfincteriana, infecções urinárias recorrentes, hipertrofia e deposição anormal de colágeno no detrusor podem causar o espessamento e trabeculação da parede vesical (SHAPIRO *et al.*, 1991; DEVEAUD *et al.*, 1998; MOSTWIN, 2002). Outros estudos relataram a associação entre a presença de espessamento da parede vesical em pacientes com obstruções anatômicas do colo vesical (KAEFER *et al.*, 1997; MANIERI *et al.*, 1998). Para McKenna *et al.* (1999) o espessamento da parede vesical pode significar uma hiperatividade dos músculos do assoalho pélvico de maior gravidade.

Segundo Miyazato *et al.* (2007) crianças e adolescentes com espinha bífida occulta lombar e lombossacral apresentaram maior taxa de espessamento da parede vesical do que os pacientes com localização sacral. Também observaram que os pacientes com bexiga espessada foram menos responsivos ao tratamento, comparados aos pacientes com bexiga normoespessa (MIYAZATO *et al.*, 2007). No estudo realizado por Vasconcelos *et al.* (2006) a ausência de parede vesical espessada no pré tratamento, foi selecionada como a variável que interferiu na resposta ao tratamento, significando maior chance de resolução da incontinência urinária diurna ao longo do seguimento.

Tanaka *et al.* (2008) mostraram que o aumento da espessura da parede vesical medida por US pode ser considerado como fator de risco urodinâmico para deterioração do trato urinário superior em crianças com bexiga neurogênica. Portanto, nos pacientes com espessamento da parede vesical, por apresentarem condições patológicas de fibrose da bexiga, a função normal do órgão e as propriedades mecânicas estão comprometidas, resultando em uma bexiga com complacência reduzida, de baixa capacidade e alta pressão (LANDAU *et al.*, 1994). Estas alterações na complacência da bexiga que resultam da fibrose ou a acompanham podem levar a grandes alterações no funcionamento normal do trato urinário e, eventualmente, à insuficiência renal (DEVEAUD *et al.*, 1998).

A incontinência urinária diurna e a enurese noturna não monossintomática foram os sintomas mais frequentes na admissão, acometendo os pacientes com ou sem espessamento da parede vesical (TABELA 3), corroborando os trabalhos da literatura que relatam ser a incontinência urinária diurna e noturna os sintomas mais prevalentes independente da causa da DTUI (VERHOEF *et al.*, 2005; LEONARDO *et al.*, 2007; VON GONTARD *et al.*, 2010). No entanto, nem sempre é a incontinência urinária, principalmente diurna, o sintoma que chama a atenção dos pais ou familiares (BAKKER *et al.*, 2002, MOTTA *et al.*, 2005). Consequentemente, ela é diagnosticada quando surgem episódios de

ITU ou quando a perda urinária causa constrangimento para a criança e para os familiares e, às vezes, tardiamente quando já existe lesão do trato urinário superior (ALLEN, 2003).

A perda urinária noturna e diurna são entidades clínicas comuns na urologia pediátrica, com uma prevalência entre 2% a 7% em crianças com idade em torno de sete anos (LEE *et al.*, 2000). No estudo de Leonardo *et al.* (2007) com crianças e adolescentes com DTUI realizado no mesmo ambulatório do presente estudo, a incontinência urinária diurna ocorreu em 88% dos pacientes do grupo neurológico e em 73,6% dos pacientes do grupo não neurológico. Em outra pesquisa, a incontinência urinária diurna acometeu 60,9% dos pacientes com espinha bífida aberta e oculta (VERHOEF *et al.*, 2005).

Vasconcelos *et al.* (2006) estudaram pacientes com DTUI funcional refratária ao tratamento convencional e constataram a presença de incontinência urinária diurna em 75% dos pacientes e a enurese noturna não monossintomática em 53,3%, confirmando a alta frequência desses sintomas.

No presente estudo, aproximadamente metade dos pacientes com ou sem espessamento da parede vesical tinha incontinência fecal e constipação intestinal à admissão (TABELA 3), sintomas que também são muito frequentes nos relatos da literatura (LOENING-BAUCKE, 1997; VASCONCELOS *et al.*, 2006).

A constipação intestinal e/ou a incontinência fecal são sintomas presentes em alta frequência nos pacientes com DTUI. Para a associação entre o distúrbio gastrointestinal e urinário, Koff *et al.* (1998) propuseram a denominação de Síndrome da disfunção das eliminações. O tratamento da constipação intestinal é fundamental para o sucesso do tratamento da DTUI, embora os estudos mostrem uma resistência para a resolução completa do distúrbio gastrointestinal (FRANCO, 2007b; CHUNG *et al.*, 2009). Vasconcelos *et al.* (2006) detectaram uma prevalência de constipação intestinal em pacientes com DTUI funcional em torno de 40%, enquanto a incontinência urinária diurna e noturna foi observada entre 70% a 89% dos pacientes. Com o tratamento houve uma redução significativa das perdas urinárias diurnas e noturnas, embora não tenha ocorrido melhora significativa da constipação intestinal. Loening-Baucke (1997) em seu estudo confirmou a associação entre constipação e incontinência urinária diurna, sendo que, após instituir um protocolo agressivo para o tratamento da constipação, obteve a resolução desta em 52% dos pacientes, enquanto a melhora da incontinência urinária diurna tenha sido de 89% e da enurese noturna de 63% e não ocorreram mais surtos de ITU.

Em quase todos os indivíduos com mielomeningocele ocorre o comprometimento da inervação do intestino e do ânus levando a alterações da motilidade e do controle esfinteriano e, muitas vezes, à constipação e incontinência fecal (BURKE, LIPTAK, 2011). O problema da incontinência fecal tem sido pouco abordado na literatura pediátrica, tendo ocorrido em 8,3% dos meninos e 5,6% das meninas (HANSEN *et al.*, 1997), enquanto que a

sua prevalência em meninas adolescentes foi de 38% (ALNAIF, DRUTZ, 2001). A incontinência fecal é sempre uma preocupação para os indivíduos com mielomeningocele e suas famílias e pode prejudicar as relações sociais e a autoestima, além do manuseio deste problema consumir tempo e limitar a independência.

Estudo realizado com pacientes portadores de bexiga hiperativa descreveu a incontinência fecal como sintoma da constipação intestinal em 12,5% dos pacientes, além dos sintomas clássicos e identificaram a enurese, a incontinência fecal e a constipação intestinal como fatores de risco para hiperatividade da bexiga (KIM *et al.*, 2011). A constipação e a incontinência fecal também foram identificadas como fatores de risco para a hiperatividade vesical, além da ITU e demora no treinamento esfinteriano (CHUNG *et al.*, 2009). Em adição, o esvaziamento intestinal pode ser incompleto na criança devido ao medo de sentir dor durante o ato defecatório causado pela passagem de fezes endurecidas e calibrosas no reto (LOENING-BAUCKE, 1997).

A abordagem das alterações do trato gastrointestinal tem sido uma preocupação constante durante as consultas no Ambulatório de DTUI. No entanto, percebemos a necessidade de uma educação continuada para ensinar aos pais e crianças quais são as alterações das fezes que caracterizam a constipação. Muitas vezes o problema é diagnosticado durante o exame físico com a palpação abdominal de fecalomas. Observamos uma baixa adesão ao uso de laxativos orais pelos pacientes atendidos no Ambulatório de DTUI e, aparentemente, parece ser mais cômodo para o paciente ter evacuações esporádicas. Desta forma, é necessário um trabalho contínuo, explicando os riscos da constipação e convencendo pais e crianças da importância da ingestão dietética regular de fibras e da necessidade, em muitos casos, do uso de moduladores intestinais e/ou laxantes.

Conforme Giramonti *et al.* (2005), crianças com infecções urinárias prévias tinham significativamente mais constipação do que aquelas sem ITU. Este fato pode ser justificado pela contração do esfíncter uretral durante a manobra de retenção de fezes, favorecendo o esvaziamento incompleto da bexiga, aumento da pressão intravesical e, em consequência, a infecção urinária. Outra explicação seria o fato que a constipação intestinal altera a flora gastrointestinal, aumentando o crescimento de microrganismos uropatogênicos.

A infecção urinária ocorreu aproximadamente em 12% dos pacientes sem e 20% com espessamento da parede vesical e reduziu para 3% e 11%, respectivamente, no final do seguimento, confirmando o efeito positivo do tratamento sobre o controle da ITU (TABELA 3), como descrito por outro pesquisador (LIU *et al.*, 2008). Ressalta-se também que o baixo percentual de ITU nos pacientes com ou sem espessamento vesical confirma os dados da literatura de que a inflamação associada à ITU não é o fator mais importante para

o desenvolvimento do espessamento, podendo ser só uma condição associada (SHAPIRO *et al.*, 1991; DEVEAUD *et al.*, 1998).

A DTUI, principalmente de causa neurológica, predispõe o paciente a infecções recorrentes do trato urinário devido ao esvaziamento vesical incompleto e outras alterações urodinâmicas, que podem agravar a lesão da bexiga, através do processo inflamatório e fibrótico transmural. Portanto, esta condição associada com alta pressão intravesical e/ou RVU pode causar pielonefrite aguda e lesão renal. Os pacientes que apresentam ITU de difícil controle e recidivante acompanhada por febre, principalmente os lactentes, são mais susceptíveis de desenvolverem cicatriz renal (GLEESON, GORDON, 1991; JAKOBSSON *et al.*, 1999; ORELLANA *et al.*, 2004). Deste modo, a ITU quando presente necessita de tratamento precoce e agressivo, uma vez que a lesão e a falência renal estão entre as mais severas complicações (VERPOORTEN, BUYSE, 2008). Embora no estudo prévio a ITU foi fator de risco para lesão renal (LEONARDO *et al.*, 2007) na análise estatística do presente estudo esta associação não foi identificada. Entretanto faz parte do protocolo de atendimento do nosso ambulatório o diagnóstico precoce e o tratamento imediato da ITU visando à preservação da função renal.

Neste estudo, a bacteriúria assintomática foi pouco prevalente nos dois grupos de pacientes durante a admissão, porém apresentou um discreto aumento no tempo final (TABELA 3). Isto pode ser explicado pelo fato de que o CIL que, frequentemente se associa com bacteriúria assintomática, foi amplamente prescrito para os pacientes com resíduo pós-miccional. A presença de bacteriúria assintomática entre os pacientes que realizam o CIL é esperada. Como o procedimento é apenas limpo e não estéril, a inoculação de bactérias para a bexiga é inevitável com a inserção do cateter (MARANGONI, MARTINS, 1987; DILKS *et al.*, 1993; SCHLAGER *et al.*, 1998; SEKI *et al.*, 2004; GUIDONI *et al.*, 2006; RAWASHDEH *et al.*, 2012). Além disto, Leonardo *et al.* (2007) encontraram associação entre a bacteriúria assintomática e a constipação intestinal e, tanto os pacientes com bexiga neurogênica quanto os com DTUI funcional, tiveram uma alta prevalência da bacteriúria assintomática, alcançando 84,5% e 60%, respectivamente. Em outro estudo com crianças que realizavam o CIL, a bacteriúria assintomática ocorreu entre 42% a 76% (RAWASHDEH *et al.*, 2012).

Estudos prévios indicam que a bacteriúria assintomática não causa lesão renal (LINSBROW, 1996; BAKKE, VOLLSET, 1997; LEONARDO *et al.*, 2007; ZEGERS *et al.*, 2011), sendo o seu tratamento não recomendado, pois o uso de antibióticos favorece a seleção de bactérias mais patogênicas que podem causar ITU resistente aos antimicrobianos (LINSBROW, 1996; SCHLAGER *et al.*, 1998; RAWASHDEH *et al.*, 2012). Estudos mostraram que o uso de antimicrobiano profilático em pacientes que realizavam o

CIL diminuiu a bacteriúria assintomática, mas aumentou a ITU com risco de seleção de bactérias multirresistentes (BAKKE, VOLLSET, 1993; BAKKE *et al.*, 1997; GORMLEY, 2010).

Neste trabalho, a quimioprofilaxia no início do seguimento era utilizada praticamente em metade dos pacientes com ou sem espessamento da parede vesical. Já no tempo final observou-se uma redução importante da sua utilização em todos os pacientes. Este achado pode ser claramente explicado pela mudança de conduta da equipe médica que assiste os pacientes. O protocolo atual utilizado no Ambulatório de DTUI, ancorado na literatura preconiza a quimioprofilaxia somente para aqueles pacientes, portadores de RVU, na faixa etária de lactente e para aqueles com ITU recorrente, descartada outras causas para a manutenção da infecção urinária (ZEGERS *et al.*, 2011). De acordo com o estudo de Zegers *et al.* (2011), a interrupção da quimioprofilaxia em pacientes com bexiga neurogênica, dissinergia detrusor-esfincteriana e em uso de cateterismo vesical intermitente limpo não aumentou significativamente os casos de ITU, mostrando que o seu uso deve ser interrompido logo que o tratamento específico for instituído.

A terapia anticolinérgica indicada para inibir as contrações involuntárias do detrusor, reduzir a pressão intravesical e promover a continência urinária foi utilizada em ambos os grupos, sobretudo nos pacientes com bexiga espessada e no tempo final do seguimento (TABELA 3). A oxibutinina tem sido o anticolinérgico mais usado e relativamente bem tolerado na criança. No entanto, a adesão medicamentosa ainda representa um problema na população estudada, menos pelos efeitos colaterais e mais pela dificuldade de aquisição do medicamento, uma vez que nem sempre é fornecido gratuitamente nas farmácias dos centros de saúde. O uso de anticolinérgico é recomendado para os pacientes com bexiga neurogênica e sinais de alta pressão vesical, espessamento e/ou trabeculação vesical e refluxo vesicoureteral. Para pacientes com bexiga hiperativa de causa não neurológica é recomendado adicionar o anticolinérgico caso não haja melhora com a uroterapia.

6.3. Características de imagem

A dilatação de pelve, cálices e ureteres detectada pelo USR foi muito prevalente e não reduziu no seguimento em ambos os grupos (TABELA 4). No entanto a compilação destas alterações no banco de dados foi feita registrando a presença de dilatação sem particularizar o grau. Desta forma, os pacientes que, apesar de terem apresentado redução do diâmetro de pelve, cálices e ureteres foram considerados como portadores de dilatação do TUS. A experiência mostra que o desaparecimento da dilatação pode ocorrer com o tratamento, porém em longo prazo. Um dos objetivos principais do tratamento dos pacientes atendidos no Ambulatório de DTUI é monitorizar as alterações do TUS e, quando detectada

uma piora dessas alterações é feito uma revisão do tratamento no sentido de instituir medidas para se reverter essas alterações. Isto pode incluir a implementação do CIL, aumento da dose dos anticolinérgicos, tratamento mais agressivo da constipação intestinal, ações para estimular uma maior adesão terapêutica e até mesmo, indicações de procedimentos cirúrgicos como ampliação vesical e/ou vesicostomia continente ou incontinente (KOFF, JAYANTHI, 2002; ALLEN, 2003).

Neste estudo, as contrações involuntárias do detrusor ocorreram na grande maioria dos pacientes durante o seguimento, porém com uma frequência maior nos pacientes com bexiga espessada (TABELA 4). Considerando que o detrusor normal permanece silencioso durante o enchimento, estas contrações foram diagnosticadas pelo USDM, técnica que foi validada em estudo conduzido por Filgueiras *et al.* (2003) e que, desde 1996, temos usado no ambulatório para o diagnóstico dos distúrbios do TUI. Da mesma forma que para dilatação do TUS, essas contrações foram registradas no banco de dados como presentes ou ausentes e, mesmo que tenham reduzido, isto não pôde ser analisado. No entanto, contrações involuntárias do detrusor são muito frequentes nas DTUI de causa neurológica ou não neurológica, ocorrendo em 60% das crianças (BAUER, 2002a), justificando o uso de anticolinérgicos no seu tratamento. A presença dessas contrações caracteriza o quadro de bexiga hiperativa que se manifesta clinicamente com incontinência urinária, enurese noturna, urgência miccional, urge-incontinência, frequência urinária aumentada e/ou constipação intestinal (NEVÉUS *et al.*, 2006), que também poderia ser diagnosticada pela presença de contrações não inibidas no estudo urodinâmico.

Várias alterações funcionais e estruturais têm sido descritas em pacientes com hiperatividade do detrusor. Estas alterações incluem denervação em faixa na parede da bexiga, atividade miogênica espontânea exacerbada ou alterações na ultraestrutura do músculo liso que podem contribuir para o espessamento do detrusor, associado a outras alterações como alta pressão vesical e obstrução infravesical (BIRDER *et al.*, 2010). Estima-se que as contrações persistentes do detrusor contra o esfíncter contraído ou parcialmente relaxado levam à hipertrofia deste músculo resultando em uma diminuição gradual da capacidade vesical funcional e aumento da instabilidade vesical (FRANCO, 2007a) e enurese noturna (AZHIR *et al.*, 2008). De acordo com um estudo realizado com mulheres com bexiga hiperativa, atendidas em uma clínica uroginecológica, o espessamento da parede vesical foi secundário à hipertrofia do detrusor decorrente de suas contrações involuntárias (PANAYI *et al.*, 2010).

Estudo mostra que, quando nenhuma intervenção é instituída para tratar a bexiga hiperativa, o risco de deterioração do trato urinário superior, especialmente mediante a presença de dissinergia detrusor-esfincteriana em pacientes com mielodisplasia se aproxima de 80% (BAUER *et al.*, 1984). Todavia este risco pode ser reduzido para 10% com

o uso de anticolinérgico e CIL (EDELSTEIN *et al.*, 1995). Outro estudo realizado com pacientes com hiperatividade da bexiga e agenesia sacral constatou que esta mesma abordagem terapêutica, além de promover a continência urinária e o completo esvaziamento vesical, pode levar a uma cura do RVU em 40% dos pacientes após o início do tratamento (SCHLUSSEL *et al.*, 1994).

Cerca de 50% dos pacientes tinham resíduo pós-miccional, condição mais presente no grupo neurológico. Os pacientes deste grupo com resíduo foram tratados com CIL, método eficaz para promover o esvaziamento vesical e prevenir ITU e lesão renal. Lactentes cujas mães tinham dificuldade para realizar o cateterismo foram submetidos à vesicostomia incontinente, enquanto nas crianças maiores realizou-se a vesicostomia continente. Considerou-se como resíduo aquele avaliado pela ultrassonografia, após a micção espontânea, manobra ou perda urinária e antes do CIL.

O resíduo pós-miccional é muito frequente nos pacientes com DTUI, sobretudo nos portadores de bexiga neurogênica e com grande capacidade vesical. Ele se forma devido à dificuldade de esvaziamento vesical observado principalmente na incoordenação ou dissinergia detrusor-esfincteriana, hipotonia ou arreflexia vesical. Esta estase de urina propicia a diminuição da perfusão sanguínea e o enfraquecimento das células de defesa da parede vesical, favorecendo à proliferação de microrganismos e ao desenvolvimento da ITU (BAUER, 2002a).

A presença de parede trabeculada e de divertículo vesical ocorreu em associação com o espessamento vesical sendo detectadas nos pacientes do grupo 1 (TABELA 4). A fisiopatologia da trabeculação e do divertículo vesical seguem as mesmas regras que causam o espessamento da parede e representam um estágio mais grave da alteração anatômica que acometeu a bexiga. É interessante ressaltar que cerca de 2/3 dos pacientes com espessamento vesical tinham trabeculação e 1/3 divertículo, e pode ser especulado que ao espessamento se segue a trabeculação e, em condições de manutenção ou piora dos mecanismos que causam as alterações da bexiga, há a progressão do quadro obstrutivo com aparecimento de divertículos. Nós não realizamos uma análise individualizada para determinar o acometimento global do trato urinário nos pacientes que tinham parede trabeculada e divertículo vesical, mas é provável que essas alterações estejam associadas com um trato urinário mais comprometido. Uma vez estabelecida as alterações fibróticas da parede vesical, a resolução deste processo é, provavelmente, irreversível.

O refluxo vesicoureteral detectado pela UCM ou cistografia radioisotópica direta representa um risco de lesão para o TUS. No início do tratamento esteve presente em 57 pacientes com ou sem espessamento da parede vesical e em 37 pacientes no T1. De

acordo com a literatura ele é fator de risco para ITU (AZEVEDO, 1999) e cicatriz renal (LEONARDO *et al.*, 2007).

A cicatriz renal, mais frequentemente, é secundária à ITU associada com o RVU. No entanto pode ser decorrente da isquemia sofrida pelo parênquima renal causada pela dilatação pélvica e/ou calicinal. O método mais sensível para o diagnóstico de cicatriz é a cintilografia renal estática (DMSA), porém o estudo ultrassonográfico renal pode também detectar a presença de cicatriz no parênquima renal, com a vantagem do exame não ser invasivo e ser de menor custo financeiro.

6.4. Impacto do tratamento

Analisar o impacto do tratamento dos pacientes é uma maneira de buscar compreender e avaliar se as condutas adotadas pela equipe interdisciplinar na assistência a esses pacientes estão sendo eficazes ou precisam ser substituídas ou complementadas por outras intervenções. Cada profissional tem o seu espaço de atuação, no entanto as ações de cada um se adicionam e vão de encontro ao sujeito principal: o paciente. É necessário que haja excelente coerência entre a equipe e que o objetivo do tratamento esteja bem estabelecido pelos seus membros.

Os pacientes deste estudo tiveram um tempo de seguimento que variou de 0,6 a 15,1 anos, com mediana de 4,9 anos e a preservação do TUS e a promoção da continência urinária foram os objetivos principais do tratamento. Ao longo do seguimento dos pacientes no Ambulatório de DTUI constatamos que, de acordo com o protocolo de atendimento, houve redução significativa da ocorrência de incontinência urinária diurna ($p < 0,001$), enurese noturna não monossintomática ($p < 0,001$), incontinência fecal ($p = 0,010$), ITU ($p = 0,0027$) e RVU ($p = 0,01$). Deste modo, percebemos que a assistência prestada a esses pacientes está atingindo os objetivos principais (TABELA 5).

Sabe-se que pacientes com DTUI são mais expostos ao risco de infecção urinária devido à presença de resíduo pós-miccional. O tratamento dos pacientes com resíduo irá depender das condições clínicas de cada um. Deste modo, existem pacientes que conseguem esvaziar a bexiga com a utilização da manobra de Credê ou com a de Valsalva. Estas manobras promovem o esvaziamento vesical através do aumento da pressão intravesical. Entretanto são contraindicadas em pacientes com dissinergia detrusor-esfincteriana, alta pressão vesical e RVU, devido ao risco de agravar ou desencadear o RVU, lesar o TUS e de ruptura da bexiga (BORZYSKOWSKI, 2003). Outra medida adotada no nosso serviço para os pacientes que têm micção espontânea é a micção de hora marcada e de dois ou três tempos (CHASE *et al.*, 2010). Como a maioria tem bexiga neurogênica e condições urodinâmicas mais complexas, neste estudo, a utilização do CIL

aumentou significativamente ($p=0,026$), principalmente nos pacientes com parede vesical espessada, possivelmente porque tinham um resíduo pós-miccional maior. Este procedimento pode ter contribuído para a redução significativa da ITU, da incontinência urinária diurna, da enurese noturna não monossintomática e do RVU. Pesquisa desenvolvida anteriormente neste mesmo serviço com os pacientes que realizavam o cateterismo vesical intermitente limpo detectou a eficácia deste procedimento na promoção do esvaziamento vesical, redução da infecção urinária mesmo com a reutilização do cateter e promoção da continência urinária, apesar do aumento da bacteriúria assintomática (AZEVEDO, 1999), resultados também descritos na literatura (LAPIDES *et al.*, 1972; OLANDOSKI *et al.*, 2011)

O CIL foi indicado a cada três horas para os pacientes portadores de bexiga neurogênica que tinham resíduo pós-miccional acima de 20 ml e a técnica era checada durante as visitas clínicas. Ao longo do acompanhamento dos pacientes no Ambulatório de DTUI observou-se que muitos pacientes que realizavam o CIL atingiram a continência social, ou seja, conseguiram ficar secos entre os cateterismos. O treinamento para o CIL é realizado com o cuidador, que geralmente é a mãe, ou com a própria criança quando ela já atinge uma idade maior, tem interesse no autocuidado e não tem limitação física ou cognitiva.

Indicamos a lubrificação prévia do cateter uretral de alívio para facilitar a sua progressão sem causar trauma uretral. Este cateter é reutilizado por uma semana, lavado com água e sabão após cada uso e conservado na geladeira. Quanto às complicações do CIL, durante o seguimento do estudo, foram observados o trauma uretral com franca hematúria macroscópica em dois adolescentes que realizavam o autocateterismo e a dobra do cateter dentro da bexiga, em três lactentes (2 feminino, 1 masculino), provavelmente relacionada com a espessura mais fina do cateter e a inserção de grande parte do mesmo. Estas intercorrências também foram descritas na literatura que recomenda o uso de cateter de maior calibre para evitar sua dobra, o uso do lubrificante e o incentivo ao autocateterismo assim que houver condições (LINDEHALL *et al.*, 2007).

No entanto, para as crianças com DTUI do grupo não neurológico e resíduo pós-miccional, o CIL não foi indicado devido à preservação da sensibilidade uretral. O tratamento de escolha, nesse caso, foi a uroterapia incluindo a terapia comportamental com a micção de tempo marcado e orientações sobre o ato miccional. Também o *biofeedback* e a estimulação elétrica transcutânea podem reduzir as perdas urinárias dos pacientes com distúrbio funcional do TUI. De acordo com o estudo de Vasconcelos *et al.* (2006) realizado com pacientes deste ambulatório, o uso da cinesioterapia e do *biofeedback* foi capaz de reduzir os sintomas urinários diurnos e noturnos. No entanto, apenas os pacientes submetidos ao *biofeedback* apresentaram uma redução significativa do resíduo pós-

miccional, provavelmente devido ao melhor relaxamento dos músculos do assoalho pélvico. Corroborando esta ideia, Robson e Leung (2002), consideraram a uroterapia como a intervenção inicial não farmacológica de eleição especialmente para as condições não neurológicas associadas com a incontinência urinária. Para tal requer o incentivo dos pais, motivação da criança, paciência e um tempo médio de seis meses desta terapia.

A incontinência fecal é um sintoma gastrointestinal frequente nos pacientes acometidos pela DTUI e, neste estudo, esta reduziu significativamente, sobretudo naqueles com bexiga normoespessa. Nós recomendamos a utilização do reflexo gastrocólico associado à manobra de Valsalva após as refeições principais, na tentativa de promover a eliminação de fezes no vaso sanitário ou penico, minimizando deste modo, o inconveniente da perda fecal na própria roupa. Outras estratégias utilizadas são: dieta laxativa, aumento da ingesta hídrica, postura adequada durante o ato defecatório com o apoio para os pés a fim de garantir o relaxamento do assoalho pélvico para auxiliar no esvaziamento intestinal e urinário. O uso de laxativos orais como o óleo mineral, o hidróxido de magnésio, a lactulose e o polietilenoglicol (PEG) sem eletrólitos são introduzidos quando estas medidas não produzem o resultado desejado. Os medicamentos de escolha são o PEG sem eletrólitos e o leite de magnésia. No estudo de Pashankar *et al.* (2003), 93% das crianças tratadas com PEG normalizaram o hábito intestinal e 52% não apresentaram mais a encoprese.

Apesar de ter havido uma melhora em relação à redução da incontinência fecal, o mesmo não ocorreu com a constipação intestinal. O cuidador ou o próprio paciente na fase escolar ou adolescência acham que o uso de laxativo irá diminuir a consistência das fezes e favorecer os escapes fecais, levando às situações constrangedoras e insegurança. Deste modo, eles preferem ter as fezes ressecadas e acabam abandonando o tratamento. Outro ponto que deve ser levado em consideração é que muitas vezes o diagnóstico da constipação se torna difícil, pois depende da informação do cuidador e da habilidade do profissional durante a anamnese. Embora o uso do PEG tenha um resultado excelente no controle da constipação, ele tem sido utilizado por uma parcela menor de pacientes devido ao custo elevado.

No Ambulatório de DTUI, para os casos de constipação intestinal crônica refratária à terapia comportamental ou ao uso de medicamentos, para a falta de adesão ao tratamento ou para incontinência fecal são adotadas medidas mais agressivas como o enema retal e, nos pacientes que têm indicação para realizar a cirurgia de ampliação vesical pode também ser confeccionado o conduto para realização do enema anterógrado cólico. Durante o período de seguimento apenas seis pacientes foram submetidos a esta intervenção cirúrgica, todos tinham bexiga neurogênica e cinco eram do sexo feminino. Em outro estudo com sete anos de seguimento foi descrita a realização deste procedimento cirúrgico em seis pacientes, todos eram portadores de bexiga neurogênica. Os resultados

foram favoráveis, pois a continência fecal foi alcançada em cinco, com melhora da constipação crônica em todos (OROZCO, GÓMEZ, 2009).

A redução do refluxo vesicoureteral pode ter sido favorecida pelo aumento significativo do uso do CIL associado ao anticolinérgico ($p=0,0024$), que promove o relaxamento do detrusor, diminui a pressão intravesical, aumenta a complacência e a capacidade vesical. O anticolinérgico mais usado neste estudo foi a oxibutinina, que tem a vantagem de ter um custo mais reduzido, o que pode facilitar a adesão ao tratamento. Por outro lado, alguns pacientes relataram a presença de efeitos colaterais, sendo que os mais comuns foram: rubor facial, boca seca, visão turva e tonteira, que também são descritos na literatura (COWARD, SALEEM, 2001). Para os casos de intolerância à oxibutinina oral ela foi substituída pela instilação vesical nos pacientes que já realizavam o CIL, com resposta satisfatória. No estudo de Bauer *et al.* (2012) a incidência de efeitos colaterais com oxibutinina oral variou entre 6% a 57%, enquanto que com o uso intravesical caiu para 9%. Para os pacientes que não realizavam o cateterismo, outras medicações foram instituídas.

6.5. Fatores de risco para o espessamento da parede vesical

Neste estudo de coorte retrospectivo nós investigamos os possíveis fatores associados com o desenvolvimento do espessamento vesical no grupo de pacientes com DTUI. Nesta análise foram incluídas variáveis clínicas, laboratoriais e de imagem e três variáveis permaneceram no modelo final como preditoras independentes do espessamento da parede vesical: sexo masculino, grupo neurológico e divertículo vesical.

Em condições normais o músculo detrusor, o colo vesical e o esfíncter externo estriado funcionam como uma unidade sinérgica para o armazenamento e eliminação adequada de urina. Na bexiga sadia a variação de pressão entre a bexiga vazia e cheia é inferior a 10 cm H₂O - 15 cm H₂O no enchimento vesical (VERPOORTEN, BUYSE, 2008). A hipertrofia do músculo detrusor é uma condição bem conhecida em associação com obstruções do TUI como: dissinergia detrusor-esfincteriana, micção disfuncional, válvula de uretra posterior, disfunção neurogênica da bexiga e hiperplasia benigna da próstata (HAKENBERG *et al.*, 2000,). Pacientes com DTUI de causa neurológica apresentam com frequência dissinergia detrusor-esfincteriana e as alterações da musculatura do detrusor e do esfíncter externo afetam adversamente a função vesical. A micção incoordenada resulta em alta pressão intravesical, hipertrofia do detrusor, RVU e finalmente lesão renal (COWARD, SALEEM, 2001). Essa bexiga mais gravemente acometida necessita de tratamento precoce para minimizar a lesão renal (COWARD, SALEEM, 2001). Quando não tratada ocorre deterioração progressiva do trato urinário que chega a 58% aos três anos de idade e essa deterioração é diretamente relacionada ao aumento da pressão intravesical

(VERPOORTEN, BUYSE, 2008). No presente estudo, os pacientes com causa neurológica geralmente apresentaram dissinergia detrusor-esfincteriana com possibilidade de desenvolver alta pressão vesical e alto resíduo pós-miccional que exigiu o uso do CIL em 70 pacientes, sendo realizado em 44,6% e 31,4% dos pacientes com e sem espessamento da parede vesical, respectivamente. Em ambos os casos, a maioria dos pacientes que realizava o CIL tinha bexiga neurogênica, indicando a presença de dissinergia detrusor-esfincteriana em um grande número de pacientes desse grupo.

Embora neste trabalho o percentual de meninas com espessamento da parede vesical, tanto em T0 quanto em T1, tenha superado ao de meninos, o sexo masculino foi identificado como fator de risco para o espessamento da parede vesical. Dados da literatura relatam que em crianças e adultos sadios, a espessura da parede vesical foi significativamente inferior no sexo feminino em relação ao sexo masculino, podendo na criança este fato se dever à uretra mais longa (MÜLLER *et al*, 2001). Nas crianças com anomalias congênitas dos rins e do trato urinário, as do sexo masculino são mais gravemente acometidas, tendo sido observado uma probabilidade de sobrevida renal aos 10 anos de idade, de 95% para meninos e de 99,5% para meninas ($p=0,004$, Quirino *et al.*, 2012). No entanto, não há relato na literatura semelhante ao presente estudo que detectou o sexo masculino como fator de risco para o espessamento vesical. Não foi realizada uma análise comparativa entre sexos para estabelecer diferenças da gravidade do acometimento do trato urinário, o que talvez pudesse ajudar na compreensão deste resultado.

A presença de divertículo vesical está associada às bexigas mais gravemente acometidas e, portanto, foi identificado como preditor independente fortemente positivo para o espessamento da parede vesical, sendo este risco de 12,5 vezes.

6.6. Fatores de risco para a ausência de melhora do espessamento da parede vesical

Os pacientes que tinham parede vesical espessada em T0 e se mantiveram assim em T1 foram submetidos à análise univariada e, nenhuma das variáveis testadas se associou com a ausência de melhora do espessamento da parede vesical.

6.7. Fatores de risco para a presença de cicatriz renal

Na admissão, a presença das variáveis: espessamento da parede vesical ($p=0,033$) e refluxo vesicoureteral ($p=0,0001$) foram consideradas preditoras independentes para o risco de cicatriz renal. Esta análise, portanto, confirma o estudo prévio, realizado no mesmo ambulatório por Leonardo *et al.* (2007) que mostrou ser o espessamento da parede

vesical um fator de risco marginal para o desenvolvimento de cicatriz renal ($p=0,07$). A cicatriz renal foi detectada em 23% dos pacientes do grupo 1 à admissão e ao final do seguimento, enquanto 12,2% do grupo 2 tinham cicatriz no início e 16,9% no final (TABELA 4). É interessante ressaltar que a mediana de idade de admissão dos pacientes do grupo 1 e 2 foi, respectivamente, de 8,5 anos e de 5,8 anos, semelhante à descrita por Leonardo *et al.* (2007). Portanto, embora tenha ocorrido um aumento de encaminhamento de crianças nos primeiros meses de vida, principalmente portadoras de DTUI neurológica, não houve redução significativa na faixa etária à admissão destes pacientes. O diagnóstico tardio de crianças com DTUI retarda o encaminhamento para os centros especializados e o início do tratamento e pode resultar em alterações anatômicas irreversíveis da bexiga que contribuem para o desenvolvimento de cicatriz renal.

Para os pacientes portadores de DTUI neurológica uma preocupação constante relatada na literatura tem sido o risco de cicatriz e falência renal com a possibilidade de óbito causado pela insuficiência renal em cerca de 20% das crianças no primeiro ano de vida (BAUER, 2008). A incidência de lesão renal é próxima a 100% nos pacientes com dissinergia detrusor-esfincteriana quando não tratada precocemente (BAUER, 2008). A lesão renal inicia nos primeiros seis meses de vida e é importante assegurar aos pais das crianças com bexiga neurogênica que a função renal pode ser preservada desde que haja adesão ao regime terapêutico.

Como descrito previamente, as alterações na complacência vesical que resultam da fibrose ou a acompanham podem levar a grande alteração do funcionamento normal do trato urinário e, eventualmente à insuficiência renal. Em consequência destas mudanças a bexiga funciona, por longo período de tempo, sob alta pressão. As células da parede da bexiga respondem ao aumento de pressão com uma alteração aparente na expressão genética (DEVEAUD *et al.*, 1998). Estas respostas são complexas e é necessário compreender estas alterações da matriz ao nível molecular para determinar a sua contribuição nestes processos patogênicos e, no futuro desenvolver terapias efetivas (DEVEAUD *et al.*, 1998).

Estudo com crianças portadoras de bexiga neurogênica detectou a presença de cicatriz renal em 53,3% dos pacientes. Embora a taxa de filtração glomerular fosse normal em todo o período do seguimento, foi detectado microalbuminúria em 54% dos pacientes à admissão e 59% no final do seguimento, sugerindo a presença provável de hipodisplasia renal nestas crianças que explicaria a hiperfiltração glomerular verificada em muitos pacientes do estudo (OLANDOSKI *et al.*, 2011). A hiperfiltração glomerular é, sabidamente, um risco para o desenvolvimento de glomeruloesclerose e insuficiência renal (BRENNER *et al.*, 1996).

O refluxo vesicoureteral ocorre em 3% a 5% das crianças com mielodisplasia, geralmente em associação com a hiperatividade do detrusor ou dissinergia. Quando o tratamento da DTUI não é realizado, a incidência de RVU nestas crianças aumenta com o tempo, atingindo 30% a 40% em torno dos cinco anos de idade. O tratamento profilático com a redução da pressão de enchimento e de esvaziamento vesical com anticolinérgico e a promoção do esvaziamento da bexiga com o CIL significativamente reduz a incidência do RVU (BAUER, 2002a). O RVU em pacientes com DTUI parece ser causado pela repetição de altas pressões que gradualmente produzem alterações na anatomia da bexiga (espessamento da parede, trabeculação e divertículo), que deformam a junção ureterovesical e interferem com a função antirefluxo (KOFF *et al.* 1998).

Estudos em recém-nascidos têm demonstrado que RVU de alto grau ocorre principalmente no sexo masculino, geralmente é bilateral e está associado com disfunção da bexiga caracterizado por alta pressão vesical, baixa capacidade e hipercontratilidade (YEUNG *et al.* 1997; SILLÉN, 1999). A taxa de resolução espontânea do refluxo de alto grau é muito maior no lactente (44% em 15 meses) do que na criança mais velha. Em coincidência com a resolução do refluxo ocorre a normalização da função da bexiga. Estes dados responsabilizam fortemente a disfunção da bexiga ocorrendo no útero como a causa do RVU nesta população e sugere que o manuseio do RVU de alto grau no recém-nascido deve ser diferente da criança mais velha (KOFF, JAYANTHI, 2002). Portanto, o RVU está associado à DTUI de causa neurológica e não neurológica e, na presença de SDE, a resolução do refluxo é muito lenta: com a SDE o RVU de grau II leva 1,6 anos a mais para a sua resolução em comparação ao RVU grau III em criança sem SDE (KOFF, JAYANTHI, 2002). Nas crianças neurológicamente normais e com RVU, cujas contrações não inibidas da bexiga foram tratadas com anticolinérgicos, a taxa de resolução do RVU é muito maior (44% vs 17%) do que controles pareados por idade com função vesical normal e mesmo quando comparados com crianças com hiperatividade da bexiga que não receberam anticolinérgicos (KOFF, MURTAGH, 1983). Em adição, pacientes com dissinergia detrusor-esfincteriana ou micção disfuncional com RVU e ITU têm um risco aumentado para lesão renal (KOFF, JAYANTHI, 2002).

Na presente pesquisa o RVU foi detectado em 34,3% dos pacientes e apresentou uma forte associação com a presença de cicatriz renal justificando, portanto, a adoção de medidas para detecção precoce do refluxo em todos os pacientes com DTUI neurológica ou não neurológica. Previamente à admissão no Ambulatório de DTUI, sete pacientes haviam sido submetidos à cirurgia de reimplante ureteral, no entanto, este procedimento não é indicado quando o paciente tem DTUI, uma vez que pode se associar com complicações como exacerbação da DTUI, menor taxa de sucesso de cirurgia e ureterohidronefrose (BAUER, JAYANTHI, 2002).

No tempo final, após o ajuste pela análise multivariada, o refluxo vesicoureteral permaneceu como preditor independente para cicatriz renal, confirmando o seu papel patogênico na lesão renal cicatricial (OR = 5,52 - $p < 0,0001$ - TABELA 12).

A dilatação de pelve e/ou cálices renais foi outra variável selecionada na análise multivariada como preditora independente para cicatriz renal no tempo final (OR = 6,06 - $p < 0,01$ - TABELA 12).

A dilatação pielocalicinal ocorre em consequência das alterações do TUI, principalmente associada à presença de dissinergia detrusor-esfincteriana, alta pressão vesical, hiperatividade vesical, obstrução urinária e, com frequência se associa ao refluxo vesicoureteral de alto grau. As medidas instituídas para o tratamento do RVU são eficazes para reduzir a dilatação do trato urinário superior e, contribuir para minimizar o risco de lesão renal. Entretanto, embora tenha ocorrido uma redução significativa do RVU durante o seguimento (TABELA 5), observamos um aumento da dilatação pielocalicinal e dos ureteres, alteração que deve merecer uma atenção especial, a partir deste estudo, uma vez que representou associação com o desenvolvimento da lesão renal.

7. CONCLUSÃO

Os principais sintomas relatados pelos pacientes foram incontinência urinária diurna, enurese noturna não-monossintomática, incontinência fecal e constipação intestinal, sintomas que também são os mais prevalentes nos relatos da literatura.

Contrações involuntárias do detrusor, resíduo pós-miccional, dilatação pielocalicinal e de ureter foram as principais alterações detectadas ao estudo ultrassonográfico renal e da dinâmica da micção, confirmando ser a bexiga hiperativa a condição mais frequente associada à DTUI.

O refluxo vesicoureteral foi observado em 57 (33,1%) e cicatriz renal em 30 (15,6%) pacientes, frequência que também está compatível com os resultados publicados na literatura.

Na maioria dos pacientes com espessamento vesical à admissão esta alteração se manteve apesar da instituição de medidas para relaxar a musculatura do detrusor, reduzir a pressão vesical e o resíduo pós-miccional, sugerindo a presença de alterações fibróticas da parede vesical.

O tratamento da DTUI reduziu significativamente a incontinência urinária diurna, a enurese noturna não monossintomática, a infecção do trato urinário e o refluxo vesicoureteral, refletindo o esforço da equipe interdisciplinar para atingir os objetivos principais da atenção a estas crianças. Entretanto ocorreu um aumento da dilatação de pelve e/ou cálices renais e de ureteres, cuja abordagem merece uma vigilância mais efetiva, uma vez que foi considerada como fator associado para a cicatriz renal.

O presente estudo evidenciou que o sexo masculino, a presença de DTUI de etiologia neurológica e de divertículo vesical foram considerados fatores de risco para o espessamento da parede vesical. Desta forma, este resultado constitui um sinal de alerta que deve ser valorizado pelos profissionais de saúde que assistem crianças e adolescentes com DTUI, principalmente de causa neurológica e sexo masculino. Medidas de detecção precoce do espessamento vesical neste grupo, especialmente naqueles com divertículo vesical, devem ser implementadas e podem favorecer a prevenção do desenvolvimento da lesão renal. A presença de contrações não inibidas do detrusor sinalizada pela literatura como lesiva para a parede vesical não se constituiu, neste estudo, fator de risco para o espessamento.

O espessamento da parede vesical e o refluxo vesicoureteral permaneceram como preditores independentes de cicatriz renal no tempo inicial, enquanto no tempo final, estes preditores foram RVU e dilatação de pelve e/ou cálices renais. Apesar de a infecção urinária ser classicamente reconhecida como fator de risco para cicatriz renal, isto não foi confirmado neste estudo. Também a bacteriúria assintomática não se associou com a lesão

do TUS, comprovando os achados do estudo prévio de Leonardo *et al.* (2007), reforçando a recomendação de que bacteriúria assintomática não deve ser tratada. Desta forma, a prevenção do espessamento da parede vesical, a detecção precoce e o tratamento do RVU e da dilatação pielocalicinal são medidas que podem minimizar o risco de lesão renal.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo avaliou, em uma coorte histórica, os fatores associados ao espessamento da parede vesical e cicatriz renal. Enquanto no estudo prévio o espessamento da parede vesical foi fator de risco marginal para o desenvolvimento de cicatriz renal, encontramos uma associação significativamente positiva entre estas duas variáveis e confirmamos o papel do RVU na patogênese da cicatriz renal.

Esta pesquisa apresenta algumas limitações que devem ser consideradas para análise crítica dos resultados obtidos. A primeira delas se refere ao fato de ser um estudo retrospectivo no qual os dados foram coletados dos prontuários médicos que, muitas vezes, tinham informações incompletas, dificultando o preenchimento adequado do banco de dados. Em adição, algumas variáveis que poderiam contribuir para ampliação do modelo de predição do espessamento vesical e da cicatriz renal não foram incluídas como: pressão na capacidade cistométrica máxima, grau de hidronefrose e de RVU, disfunção vesico-esfincteriana e complacência vesical. Parâmetros como incontinência urinária diurna, enurese noturna, resíduo pós-miccional e contrações involuntárias do detrusor foram considerados como presentes ou ausentes, não tendo sido quantificado a taxa de melhora, dados que devem ser computados em um próximo estudo. Também não foram incluídos no estudo os pacientes portadores de DTUI que evoluíram com doença renal crônica, uma vez que todos os pacientes com redução da função renal são assistidos no Ambulatório Multidisciplinar de Assistência à Criança e Adolescente com DRC.

No entanto esta pesquisa tem como pontos positivos o tamanho significativo da amostra e um longo tempo de seguimento. Ressalta-se também a uniformização do estudo com a utilização de protocolo de seguimento bem estabelecido, a realização do estudo ultrassonográfico renal e da dinâmica da micção, exame de excelente qualidade desenvolvido no nosso meio e que tem permitido o diagnóstico não invasivo da DTUI e as repercussões sobre o trato urinário superior, assim como a monitorização da evolução do paciente e sua resposta ao tratamento. Vale a pena ressaltar que este exame possibilita a detecção de alterações do TUS como o aparecimento e/ou a piora da dilatação pielocalicinal e de ureter em um curto período de tempo, o que é muito benéfico para a definição de alterações que podem exigir a implementação de outras condutas terapêuticas. No entanto, esta técnica propedêutica que tem se mostrado de grande utilidade é realizada em poucos serviços de ultrassonografia e deveria ser expandida para todos os centros de diagnóstico de imagem. Como o exame em Belo Horizonte é feito pelo SUS apenas no setor de radiologia do Hospital das Clínicas, a sua realização que deve ser anual pode demorar até mais de dois anos.

A DTUI quando não tratada adequadamente tem risco do acometimento do TUS e de evolução para DRC que é mais frequente em pacientes com DTUI de causa neurológica. Portanto, é recomendado o encaminhamento precoce para os serviços de saúde especializados na atenção destes pacientes.

Crianças e adolescentes com DTUI devem ser atendidos em centro de atenção multidisciplinar incluindo médico nefrologista, pediatra, urologista, ortopedista, neurologista, enfermeiro, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, psicólogo, nutricionista e assistente social. No entanto, mesmo no Ambulatório de DTUI da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG não contamos com todos estes profissionais atuando simultaneamente, o que representa um grande prejuízo para o paciente. A constituição precária dos serviços de saúde do Sistema Único Saúde (SUS) tem também se refletida nos centros universitários como o nosso e, quando há a necessidade de encaminhamento para outros profissionais, o paciente se defronta com uma longa lista de espera, aumentando o risco de complicações para o paciente. Além do mais, estes centros de atenção especializada são muito escassos no país e não conseguem atender toda a demanda daqueles que necessitam do tratamento. Também apenas alguns centros de saúde fornecem ao paciente o material necessário para a realização do cateterismo vesical intermitente limpo, do enema retal e medicamentos como moduladores intestinais, anticolinérgicos e outros. Para os que necessitam ser submetidos à intervenção cirúrgica, esta deve ser autorizada pela Secretaria de Saúde dos municípios, o que pode demorar mais de um ano.

REFERÊNCIAS¹

- Abrams P, Wein AJ. Introduction: overactive bladder and its treatments. *Urology*. 2000; 55(5A):01-02.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, *et al*. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodyn*. 2002; 21:167-78.
- Abrams P, Andersson KE, Birder L, *et al*. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and Treatment of Urinary Incontinence, Pelvic Organ Prolapse, and Fecal Incontinence. *Neurourol and Urodyn*. 2010; 29:213–240.
- Akar Z. Myelomeningocele. *Surgical Neurol*. 1995; 43:113-1188.
- Allen TD. The non-neurogenic and neurogenic bladder. *J. Urol*. 1997, 117: 232
- Allen TD. Forty years experience with voiding dysfunction. *BJU Int*. 2003; 92:15–22.
- Alnaif B, Drutz HP. The prevalence of urinary and fecal incontinence in Canadian secondary school teenage girls: questionnaire study and review of the literature. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001; 12:134–7.
- Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor - which is the main mechanism of action? *Eur Urol*. 2003; 43(1):1-5.
- Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, *et al*. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol*. 2009; 19:380–94.
- Atala A, Bauer SB. Bladder dysfunction. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, editors. *Pediatric nephrology*. 4nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.1023-1040.
- Austin PF, Ritchey ML. Dysfunctional voiding. *Pediatr Rev*. 2000; 21:336–41.
- Azevedo RVM. Fatores de risco para infecção do trato urinário em crianças e adolescentes portadores de disfunção vesical que realizam o cateterismo vesical intermitente limpo [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 1999.
- Azhir A, Gheissari A, Fragzadegan Z, *et al*. New treatment protocol for primary nocturnal enuresis in children according to ultrasound bladder measurements. *Saud Med J*. 2008; 29(10):1475-9.
- Bakke A, Vollset SE. Risk factors for bacteriuria and clinical urinary tract infection in patients treated with clean intermittent catheterization. *J Urol*. 1993; 149:527-31.
- Bakke A, Digranes A, Hoiseter PA. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study. *J Urol*. 1997; 79:85-90.
- Bakker E, van Sprundel M, van Der AJC *et al*. Voiding habits and in a population of 4332 Belgian school children aged between 10 and 14 years. *Scand J Urol Nephrol*. 2002; 36:354–62.

¹ Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (Norma de Vancouver) – atualização em 2009 (<http://www.bu.ufsc.br/ccsm/vancouver.html>).

- Ballek NK, McKenna PH. Lower urinary tract dysfunction in childhood. *Urol Clin N Am*. 2010; 37:215–28.
- Barroso U, Lordelo P, Lopes AA, *et al*. Nonpharmacological treatment of lower urinary tract dysfunction using biofeedback and transcutaneous electrical stimulation: a pilot study. *BJU International*. 2006; 98:166-71.
- Barroso U, Nova T, Dultra A, *et al*. Comparative analysis of the symptomatology of children with lower urinary tract dysfunction in relation to objective data. *International Braz J Urol*. 2006; 32(1):70-6.
- Bauer SB, Hallet M, Khoshbin S, *et al*. The predictive value of urodynamic evaluation in the newborn with myelodysplasia. *JAMA*. 1984; 152:650–2.
- Bauer SB. Neuropathic dysfunction of the lower urinary tract. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein, AJ (Eds) *Campbell's Urology*. Philadelphia: Saunders 8nd ed 2002a, 2231-61.
- Bauer SB. Special considerations of the overactive bladder in children. *Urology*. 2002b; 60:43.
- Bauer SB. The management of the myelodysplastic child: a paradigm shift. *BJU Int*. 2003; 92(1):23-8.
- Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23:541-51.
- Bauer SB, Austin PF, Rawashdeh YF, *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* [serial on the internet]. 2012 Apr [cited 2012 apr 24]: [5screens] Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nau.22247/pdf.7>
- Benoit RM, Wise BV, Naslund MJ, *et al*. The effect of dysfunctional voiding on the costs of treating vesicoureteral reflux: a computer model. *J Urol*. 2002; 168:2173-6.
- Bigélli RHM, Fernandes MIM, Galvão LC. Constipação intestinal na criança. *Medicina, Ribeirão Preto*. 2004; 37: 65-75.
- Birder L, Groat W, Mills I, *et al*. Neural Control of the Lower Urinary Tract: Peripheral and Spinal Mechanisms. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29:128–39.
- Blum NJ, Taubman B, Nemeth N. Relationship between age at initiation of toilet training and duration of training: a prospective study. *Pediatrics*. 2003; 111(4):811-4.
- Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Epidemiologia básica*. 2^a ed. São Paulo: Santos; 2010. p. 46-9.
- Borzyskowski M. Neuropathic bladder: identification, investigation, and management. In: Webb N, Postlethwaite R, editors. *Clinical paediatric nephrology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2003. p.179-194.
- Bower WF, Yip SK, Yeung CK. Dysfunctional elimination symptoms in childhood and adulthood. *J Urol*. 2005; 174:1623-7.
- Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* .1996; 49:1774–1777.

- Burke R, Liptak GS. Council on Children with Disabilities. Providing a primary care medical home for children and youth with spina bifida. *Pediatrics*. 2011; 128:1645-57.
- Câmara VM, Tambellini AT. Considerações sobre o uso da epidemiologia nos estudos em saúde ambiental. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2003; 6(2):95-104.
- Capozza N, Lais A, Matarazzo E, *et al*. Influence of voiding dysfunction on the outcome of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2002; 168:1695-8.
- Castro SC, Moraes DCG, Martins THP, *et al*. Estudo retrospectivo de casos de disrafismo espinhal no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCUFU), no período 1992-2002. *Biosci J*. 2010; 26(4):653-60.
- Chakraborty A, Crimmins D, Hayward R, *et al*. Toward reducing shunt placement rates in patients with myelomeningocele. *J Neurosurg Pediatr*. 2008; 1:361-5.
- Chan JE, Cooney TE, Schober JM. Adequacy of Sanitization and Storage of Catheters for Intermittent Use After Washing and Microwave Sterilization. *J Urol*. 2009; 182: 2085-9.
- Chandra M, Maddix H. Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. *J Pediatr*. 2000; 136:754-9.
- Chase FW; Homsy Y, Siggaard C, *et al*. Functional constipation in children. *J. Urol*. 2004; 171(6): 2641-43.
- Chase J, Austin P, Hoebeke P, *et al*. The management of dysfunctional voiding in children: a report from the standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2010; 183:1296-1302.
- Chen JJ, Mao W, Homayoon K, *et al*. A multivariate analysis of dysfunctional elimination syndrome, and its relationships with gender, urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *J Urol*. 2004; 171:1907-10.
- Chung JM, Lee SD, Kang DI, *et al*. Prevalence and associated factors of overactive bladder in Korean children 5-13 years old: a nation wide multicenter study. *Urology*. 2009; 73:63-7.
- Clayden G, Wright A. Constipation and incontinence in childhood: two sides of the same coin? *Arch Dis Child*. 2007; 92: 472-4.
- Conway JJ, Cohn RA. Evolving role of nuclear medicine for the diagnosis and management of urinary tract infection. *J Pediatr*. 1994; 124:87-90.
- Cooper CS, Abousally CT, Austin JC, *et al*. Do public schools teach voiding dysfunction? Results of an elementary school teacher survey. *J Urol*. 2003; 170:956-8.
- Coward RJM, Saleem M. The neuropathic bladder of childhood. *Currents pediatrics*. 2001; 11:135-42.
- Davis BE, Daley CM, Shurtleff DB, *et al*. Long-term survival of individuals with myelomeningocele. *Pediatr Neurosurg*. 2005; 41:186-91.
- Dertkigil MSJ, Cecatti JG, Cavalcante SR, *et al*. Líquido amniótico, atividade física e imersão em água na gestação. *Rev Bras Saúde Matern Infant*. 2005; 5 (4):403-10.
- Desantis DJ, Leonard MP, Preston MA, *et al*. Effectiveness of biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics: A systematic review. *J Pediatr Urol*. 2011; 7(3):342-8.

- Deveaud CM, Macarak EJ, Kucich U, *et al.* Molecular analysis of collagens in bladder fibrosis. *J Urol.* 1998; 160:1518–27.
- Dilks SA, Schlager T, Kopco JA, *et al.* Frequency and correlates of bacteriuria among children with neurogenic bladder. *South Med J.* 1993; 86:(12):1372-5.
- Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, *et al.* Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Euro Urol.* 2006; 49:908–13.
- Diniz JSS, Silva JMP, Lima EM. Infecção do trato urinário (ITU). In: Tonelli E, editor. *Doenças infecciosas na infância.* Rio de Janeiro: Medsi. 1987; v1; p.275-301.
- Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, *et al.* Does Early Treatment of Urinary Tract Infection Prevent Renal Damage? *Pediatrics.* 2007; 120(4):922-8.
- Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, *et al.* The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol.* 1995; 154:1500-4.
- Ellsworth P, Caldamone A. Pediatric voiding dysfunction: current evaluation and management. *Urol Nurs.* 2008; 28(4):249-83.
- Evans J, Shenoy M. Disorders of micturition. In: Webb N, Postlethwaite R, editors. *Clinical pediatric nephrol.* 3rd .Ed. Oxford: Oxford University Press. 2003; p.163-176.
- Farnam A, Rafeey M, Farhang S, *et al.* Functional constipation in children: does maternal personality matter? *Italian Journal of Pediatrics.* 2009; 35:25.
- Figueiras MF, Lima EM, Sanchez TM, *et al.* Bladder dysfunction: diagnosis with dynamic US. *Radiology.* 2003; 227(2):340-4.
- Fonseca EMGO, Monteiro LMC. Clinical diagnosis of bladder dysfunction in enuretic children and adolescents. *J Pediatr.* 2004; 80(2):147-53.
- Fowler CJ. The perspective of a neurologist on treatment related research in fecal and urinary incontinence. *Gastroenterology.* 2004; 126:S172-4.
- Franco I. Overactive Bladder in Children. Part 1: Pathophysiology. *J Urol.* 2007a; 178:761-8.
- Franco I. Overactive Bladder in Children. Part 2: Management. *J Urol.* 2007b; 178:769-74.
- Ghoneim GM, Shoukry MS, Hassouna ME. Detrusor properties in myelomeningocele patients: in vitro study. *J Urol.* 1998; 159:2193-6.
- Giramonti KM, Kogan BA, Agboola OO, *et al.* The association of constipation with childhood urinary tract infections. *J Pediatr Urol.* 2005; 1:273-8.
- Glazier DB, Murphy DP, Fleisher MH, *et al.* Evaluation of the utility of video urodynamics in children with urinary tract infection and voiding dysfunction. *Br J Urol.* 1997; 80(5):806-8.
- Gleeson FV, Gordon I. Imaging in urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 1991; 66: 1282-3.
- Goellner MH, Ziegler EE, Fomon SJ. Urination during the first 3 years of life. *Nephron.* 1981; 28:174-8.

- Gomes CM, Filho JEC, Rejowski RF, *et al.* Experience with different botulinum toxins for the treatment of refractory neurogenic detrusor overactivity international. *Braz J Urol.* 2010; 36(1):66-74.
- Gormley EA. Urologic complications of the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am.* 2010; 37:601–7.
- Goulart EMA. Metodologia e informática na pesquisa médica. Belo Horizonte: Coopmed. 2000.
- Guidoni EBM, Maroni MMS, Mimica IM, *et al.* Cintilografia renal com ácido dimercaptossuccínico marcado com tecnécio no diagnóstico da pielonefrite na infância: estudo de 17 casos. *J Pediatr.* 2001; 77(2):119-23.
- Guidoni EB, Dalpra VA, Figueiredo PM, *et al.* E. coli virulence factors in children with neurogenic bladder associated with bacteriuria. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:376-81.
- Hansen A, Hansen B, Dahm TL. Urinary tract infection, day wetting and other voiding symptoms in seven-to eight-year-old Danish children. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 1345–9.
- Hakenberg OW, Linne C, Manseck A, *et al.* Bladder wall thickness in normal adults and men with mild lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement. *Neurourol Urodyn.* 2000; 19:585–93.
- Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon W, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrol.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004.
- Hellerstein S, Linebarger JS. Voiding dysfunction in pediatric patients. *Clin Pediatr.* 2003; 42 (1): 43-9.
- Herndon A, Decambre M, McKenna PH. Interactive computer games for treatment of pelvic floor dysfunction. *J Urol.* 2001; 166:1893-8.
- Hertzler DA, DePowell JJ, Stevenson CB, *et al.* Tethered cord syndrome: a review of the literature from embryology to adult presentation. *Neurosurg Focus.* 2010; 29:E1.
- Hiraoka M, Hashimoto G, Tsuchida S, *et al.* Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18:115–8.
- Hoebeke P, van Laecke E, van Camp C, *et al.* One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. *BJU Int.* 2001; 87(6):575-80.
- Homsy YL, Nsouli I, Hamburger B, *et al.* Effects of oxybutynin on vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 1985; 134:1168-71.
- Hongoh Y, Sakanaka M, Kitagawa Y, *et al.* Morphologic changes in detrusor muscles of patients with chronic obstruction of lower urinary tract. *Urology.* 1991; 37: 584.
- Issenman RM, Filmer RB, Gorski PA. A review of bowel and bladder control development in children: How gastrointestinal and urologic conditions relate to problems in toilet training. *Pediatrics.* 2000; 103(6):1346-52.
- Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20:1043–53.

- Jakobsson B, Jacobson SH, Hjalmas K. Vesico-ureteric reflux and other risk factors for renal damage: identification of high- and low-risk children. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88(431):31-9.
- Jansson UB, Hanson M, Hanson E, *et al.* Voiding pattern in healthy children 0 to 3 years old: a longitudinal study. *J Urol.* 2000; 164:2050-4.
- Jansson UB, Hanson M, Sillén U, *et al.* Voiding pattern and acquisition of bladder control from birth to age 6 years—a longitudinal study. *J Urol.* 2005; 174:289-93.
- Jequier S, Rousseau O. Sonographic measurements of the normal bladder wall in children. *Am J Roentgenol.* 1987; 149(3):563-6.
- Jong TPVM, Chrzan R, Klijin AJ, *et al.* Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:889-96.
- Juc RU, Colombari E, Sato MA. Importância do sistema nervoso no controle da micção e armazenamento urinário. *Arq Bras Ciências da Saúde.* 2011; 36(1):55-60.
- Kaefer M, Zurakowsky D, Bauer SB, *et al.* Estimating normal bladder capacity in children. *J Urol.* 1997; 158:2261-4.
- Kajbafzadesh AB, Sharif-Haad L, Ghahestani SM, *et al.* Animated biofeedback: an ideal treatment for children with dysfunctional elimination syndrome. *J Urol.* 2011; 186:2379-85.
- Ke QS, Kuo HC. The promise of bladder wall thickness as a useful biomarker for objective diagnosis of lower urinary tract dysfunction. *Tzu Chi Medical Journal.* 2011; 23: 1-8.
- Kibar Y, Piskin M, Irkilata HC, *et al.* Management of abnormal postvoid residual urine in children with dysfunctional voiding. *Pediatr Urol.* 2010; 75(6):1472-5.
- Kim JH, Lee JH, Jung AY, *et al.* The prevalence and therapeutic effect of constipation in pediatric overactive bladder. *Int Neurourol J.* 2011; 15:206-10.
- Koff SA, Murtagh DS. The uninhibited bladder in children: effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. *J Urol.* 1983; 130(6):1138-41.
- Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol.* 1998; 160:1019-22.
- Koff SA, Jayanthi VR. Non neurogenic lower urinary tract dysfunction. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology.* Philadelphia: Saunders; 8nd ed, 2002. p.2261-83.
- Laecke EV, Raes A, Walle JV, *et al.* Adequate fluid intake, urinary incontinence, and physical and/or intellectual disability. *J Urol.* 2009; 182:2079-84.
- Landau E, Jayanthi V, Churchill B, *et al.* Loss of elasticity in dysfunctional bladders: urodynamic and histochemical correlation. *J. Urol.*, 152 702, 1994.
- Lapides J, Diokono AC, Silber SJ, *et al.* Clean intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol.* 1972; 107:458-61.
- Lapides J, Diokno AC, Lowe BS, *et al.* Follow up on unsterile intermittent self-catheterization. *J Urol.* 1974; 111:184-7.

- Lapides J, Diokno AC, Gould FR, *et al.* Further observations on self-catheterization. *J Urol.* 1976; 116:169-71.
- Lee SD, Sohn DW, Lee JZ, *et al.* An epidemiological study of enuresis in Korean children. *BJU Int.* 2000; 85(7):869-71.
- Lehnert T, Weisser M, Till H, *et al.* The effects of long-term medical treatment combined with clean intermittent catheterization in children with neurogenic detrusor overactivity. *Int Urol Nephrol.* 2011; 44(2):335-41.
- Leonardo CR, Filgueiras MFT, Vasconcelos MM, *et al.* Risk factors for renal scarring in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:1891-6.
- Lindehall B, Abrahamsson K, Jodal U, *et al.* Complications of clean intermittent catheterization in young females with myelomeningocele: 10 to 19 years of follow up. *J.Urol.* 2007; 178:1053-5.
- Linshaw MA. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney International.* 1996; 50:312-329.
- Liu JX, Leung VYF, Chu WC, *et al.* Characteristics of the bladder in infants with urinary tract infections: an ultrasound study. *Pediatr Radiol.* 2008; 38(10):1084-8.
- Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997; 100:228-32.
- Loening-Baucke V. Prevalence rates for constipation and faecal and urinary incontinence. *Arch Dis Child.* 2007; 92:486-9.
- Lordelo P, Maron F, Barros DG, *et al.* Lower urinary tract dysfunction in children. What do pre-school teachers know about it? *In Braz J Urol.* 2007; 33(3):383-8.
- Lordelo P, Teles A, Veiga ML, *et al.* Transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder: a randomized clinical trial. *J Urol.* 2010; 184:683-9.
- MacLellan DL. Management of pediatric neurogenic bladder. *Curr Opin Urol.* 2009; 19:407-11.
- Manieri C, Carter SSTC, Romano G, *et al.* The diagnosis of bladder outlet obstruction in men by ultrasound measurement of bladder wall thickness. *J. Urol.* 1998; 159: 761-765.
- Marangoni DV, Martins FSV. Infecções hospitalares do trato urinário. In: Zanon U, Neves J, editors. *Infecções hospitalares, prevenção, diagnóstico e tratamento.* Rio de Janeiro: Medsi. 1987; p.477-502.
- Martins G, Soler ZASG. Perfil dos cuidadores de crianças com bexiga neurogênica. *Arq Ciênc Saúde.* 2008; 15(1):13-6.
- Martins MS, Santos VLGC, Secoli SR, *et al.* Estudo comparativo sobre dois tipos de cateteres para cateterismo intermitente limpo em crianças ostomizadas. *Rev Esc Enferm USP.* 2009; 43(4):865-71.
- Mayo MO. Estudo urodinâmico em crianças portadoras de refluxo vesicoureteral sem neuropatia vesical. *Urodinâmica.* 1998; 1(1):1-9.

- McKenna PH, Herndon CD, Connery S, *et al.* Pelvic floor muscle retraining for pediatric voiding dysfunction using interactive computer games. *J Urol.* 1999; 162:1056-62.
- McLone DG, Dias MS. Complications of myelomeningocele closure. *Pediatr Neurosurg.* 1991-1992; 17:267-273.
- Meneses RP. Atualização em Nefrologia pediátrica: distúrbios funcionais na infância. *J. Bras Nefrol.* 2000; 22(2):95-102.
- Mesquita LA, César PM, Monteiro MVC, *et al.* Terapia comportamental na abordagem primária da hiperatividade do detrusor. *Femina.* 2010; 38(1):23-9.
- Michelson DJ, Ashwal S. Tethered cord syndrome in childhood: diagnostic features and relationship to congenital anomalies. *Neurol Res.* 2004; 26:745-753.
- Müller L, Jacobsson B, Marild S, *et al.* Detrusor thickness in healthy children assessed by a standardized ultrasound method. *J Urol* 2001;166:2364–7.
- Miyazato M, Sugaya K, Nishijima S, *et al.* Location of spina bifida occulta and ultrasonographic bladder abnormalities predict the outcome of treatment for primary nocturnal enuresis in children. *Int J Urol.* 2007; 14: 33–8.
- Mostwin JL. Pathophysiology: the varieties of bladder overactivity. *Urology.* 2002; 60 (5A): 22-6.
- Motta DM, Victoria CG, Hallal PC. Investigação de disfunção miccional em uma amostra populacional de crianças de 3 a 9 anos. *J Pediatr.* 2005; 81:225–32.
- Mota DM, Barros JD. Treinamento esfinteriano: métodos, expectativas dos pais e morbidades associadas. *J Pediatr.* 2008; 84(1):9-17.
- Müller T, Arbeiter K, Aufricht C. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. *Curr Opin Urol.* 2002; 12:479-84.
- Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, *et al.* The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2006; 176(1):314-24.
- Nijman RJM. Paediatric voiding dysfunction and enuresis. *Curr Opin Urol.* 2000; 10(5):365-70.
- Nijman RJM, van Gool J, Yeung CK, *et al.* Conservative management of urinary incontinence in childhood. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence-2nd International Consultation on Incontinence.* 2nd ed. Plymouth: Plimbridge. 2002.
- Noe HN. The role of dysfunctional voiding in failure or complication of ureteral reimplantation for primary reflux. *J Urol.* 1985; 134:1172-5.
- Norgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, *et al.* Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. International Children's Continence Society. *Br J Urol.* 1998; 81(3):1-16.
- Oh MM, Kim JW, Park MG, *et al.* The impact of therapeutic delay time on acute scintigraphic lesion and ultimate scar formation in children with first febrile UTI. *Eur J Pediatr.* 2012; 171:565–70.

- Ohel G, Haddad S, Samueloff A. Fetal urine production and micturition in fetal behavioral state. *Am J Perinatol* 1995; 12(2):91-2.
- Olandoski KP, Koch V, Trigo-Rocha FE. Renal function in children with congenital neurogenic bladder. *Clinics*. 2011; 66(2):189–95.
- O'Regan S, Yazbeck S. Constipation: a cause of enuresis, urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Med Hypotheses*. 1985; 17:409-13.
- O'Regan S, Yazbeck S, Schick E. Constipation, bladder instability, urinary tract infection syndrome. *Clin Nephrol*. 1985; 23:152-4.
- O'Regan S, Yazbeck S, Hamberger B, *et al*. Constipation a commonly unrecognized cause of enuresis. *Am J Dis Child*. 1986; 140:260-1.
- Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, *et al*. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19:1122–6.
- Orozco LMA, Gómez LGJM. Técnica de Malone para el enema anterógrado continente en niños con afección neurógena intestinal y urinaria. *Rev Mex Urol*. 2009; 69(6):268-72.
- Ottolini MC, Shaer CM, Rushton HG, *et al*. Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization. *J Pediatr*. 1995; 127(3):368-72.
- Özkan B, Demirkesen O, Durak H, *et al*. Which factors predict upper urinary tract deterioration in overactive neurogenic bladder dysfunction? *Urology*. 2005; 66:99–104.
- Palmer LS, Richards I, Kaplan WE. Age related bladder capacity and bladder capacity growth in children with myelomeningocele. *J Urol*. 1997; 158:1261-4.
- Panayi DC, Tekkis P, Fernando R, *et al*. Ultrasound measurement of bladder wall thickness is associated with the overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29:1295–8
- Pannek J, Göcking K, Bersch U. Neurogenic urinary tract dysfunction: Don't overlook the bowel! *Spinal Cord*. 2009; 47:93-4.
- Pashankar DS, Bishop WP, Loening-Baucke V. Long-term efficacy of polyethylene glycol 3350 for the treatment of chronic constipation in children with and without encopresis. *Clin Pediatr*. 2003; 42:815-9.
- Perry VL, Albright AL, Adelson PD. Operative nuances of myelomeningocele closure. *Neurosurgery*. 2002; 51(3):719-24.
- Peten E, Striker L, Carome M, *et al*. The contribution of increased collagen synthesis to human glomerulosclerosis: A quantitative analysis of $\alpha 2IV$ collagen mRNA expression by competitive polymerase chain reaction. *J. Exp. Med*. 1992, 176.1571.
- Polaha J, Warzak WJ, Dittmer-Mcmahon K. Toilet training in primary care: current practice and recommendations from behavioral pediatrics. *J Dev Behav Pediatr*. 2002; 23(6):424-9.
- Price K, Butlers U. Bowel and bladder management in children with disabilities. *Current Paediatrics*. 2001; 11:143-8.

- Quirino, IG, Diniz JS, Bouzada MC *et al.* Clinical course of 822 children with prenatally detected nephrouropathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7 (3):444-51.
- Rawashdeh YF, Austin P, Siggaard C, *et al.* International Children's Continence Society's Therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn* [serial on the Internet]. 2012 Apr [cited 2012 Apr 24]: [6 screens]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nau.22248/pdf>
- Rivas DA, Chancellor MB. Neuro-urologic Anatomy. In: Chancellor MB, Blaivas JG, editors. *Practical Neuro-Urology – genitourinary complications in neurologic disease.* Boston: Butterworth-Heinemann; 1995. p. 3-8.
- Robson WLM, Leung AK. Urotherapy recommendations for bedwetting. *J Natl Med Assoc.* 2002; 94:577–80.
- Robson WLM. Current management of nocturnal enuresis. *Curr Opin Urol.* 2008; 18:425–30.
- Safarinejad MR. Prevalence of nocturnal enuresis, risk factors, associated familial factors and urinary pathology among school children in Iran. *J Pediatric Urology.* 2007; 3:443-52.
- Santos DPP, Guidoni EBM, Salgado Filho H. *et al.* Disfunção neurogênica do trato urinário inferior, bexiga neurogênica. In: Toporovski J, Mello UR, Martins Filho D *et al.*, editors. *Nefrologia Pediátrica*, 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006. p.336-349.
- Santos Júnior JCM. Constipação intestinal. *Rev Bras Coloproct.* 2005; 25(1):79-93.
- Schlager, TA, Dilks S, Trudell J. Bacteriuria in children with neurogenic bladder treated with intermittent catheterization: natural history. *J Pediatr.* 1995; 126:490–496.
- Schlager TA, Anderson S, Trudell J, *et al.* Nitrofurantoin prophylaxis for bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. *J Pediatr.* 1998; 132:(4):704-8.
- Schlager TA, Clark M, Anderson S. Effect of a single-use sterile catheter for each void on the frequency of bacteriuria in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization for bladder emptying. *Pediatrics.* 2001; 108 (4): 1-4.
- Schlussel RN, Bauer SB, Kelly MD, *et al.* The clinical and urodynamic findings in 35 patients with sacral agenesis. Abstracts of Annual Meeting of the American Urological Association. San Francisco; 1994. Abstract 412.
- Schröder A, Thuroff JW. New strategies for medical management of overactive bladder in children. *Curr Opin Urol.* 2010; 20:313-7.
- Schulman SL, Quinn CK, Plachter N, *et al.* Comprehensive management of dysfunctional voiding. *Pediatrics.* 1999; 103:E31.
- Seki N, Masuda K, Kinukawa N, *et al.* Risk factors for febrile urinary tract infection in children with myelodysplasia treated by clean intermittent catheterization. *Int J Urol.* 2004; 11:973-7.
- Shaikh N. Time to get on the potty: are constipation and stool toileting refusal causing delayed toilet training? *J Pediatr.* 2004; 145:12-3.
- Shaikh N, Abedin S, Docimo SG. Can ultrasonography or uroflowmetry predict with voiding dysfunction will have recurrent urinary tract infections? *J Urol.* 2005; 174:1620–2.

- Shaikh N, Morone NE, Lopez J, *et al.* Does this child have a urinary tract infection? JAMA. 2007; 298(24):2895-904.
- Shapiro E, Becich MJ, Perlman E, *et al.* Bladder wall abnormalities in myelodysplastic bladders: a computer assisted morphometric analysis. J. Urol. 1991, 145:1024.
- Shortliffe LM. Urinary tract infections in infants and children. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. Campbell's urology. 8nd ed. Philadelphia: Saunders. 2002.
- Sillén U. Bladder function in healthy neonates and its development during infancy. J Urol. 2001; 166:2376-81.
- Sillén U, Holmdahl G, Hellström AL, *et al.* Treatment of bladder dysfunction and high grade vesicoureteral reflux does not influence the spontaneous resolution rate. J Urol. 2007; 177:325-9.
- Sillén U, Brandström P, Jodal U *et al.* The swedish reflux trial in children: V. Bladder dysfunction. J Urol. 2010; 184:298-304.
- Silveri M, Capitanicci ML, Capozza N, *et al.* Occult spinal dysraphism: neurogenic voiding dysfunction and long-term urologic follow-up. Pediatr Surg Int. 1997; 12:148-50.
- Souza MR, Plese PR, Matushita H, Ciquini O. Ressonância nuclear magnética nos disrafismos espinais. Arq Neuropsiquiatr. 1994; 52(2):243-7.
- Stein R, Schröder A, Thüroff JW. Bladder augmentation and urinary diversion in patients with neurogenic bladder: surgical considerations. J Pediatr Urol. 2012; 8:153-61.
- Sureshkumar P, Craig JC, Roy LP, *et al.* Daytime urinary incontinence in primary school children: a population-based survey. J Pediatr. 2000; 137:814-8.
- Tanagho EA, Schimidt RA. Distúrbios neurogênicos da bexiga. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. Smith urologia geral. 13nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1994; p.350-362.
- Tanagho EA. Estudos urodinâmicos. In: Tanagho EA, McAninch JW, editors. Smith urologia geral. 13nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1994; p.363-78.
- Tanaka H, Matsuda M, Moriya K, *et al.* Ultrasonographic measurement of bladder wall thickness as a risk factor for upper urinary tract deterioration in children with myelodysplasia. J Urol. 2008; 180:312-6.
- Tarcan T, Onol FF, Ilken Y, *et al.* The timing of primary neurosurgical repair significantly affects neurogenic bladder prognosis in children with myelomeningocele. J Urol. 2006;76(3):1161-5.
- The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) group. PACCT Group. J Pediatr Gastroenterol. Nutr. 2005; 40: 273.
- The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organization. 1993.
- Thorup J, Biering-Sorensen F, Cortes D. Urological outcome after myelomeningocele: 20 years of follow-up. BJU internacional. 2010; 107(6):994-9.

- Travassos LV, Boechat MCB, Santos EN, *et al.* Avaliação das doses de radiação em uretrocistografia miccional de crianças. *Radiol Bras.* 2009; 42(1):21–5.
- Tubbs RS, Oakes WJ. Can the conus medullaris in normal position be tethered? *Neurol Res.* 2004; 26:727-731.
- Tucci SJr, Facincani I, Beduschi MC, *et al.* Vesicostomia cutânea em criança. *J Pediatr.* 1997; 73(4):265-8.
- Tuttle JB. New tools to study bladder dysfunction. *J Urol.* 2010; 183:423-4.
- Ural Z, Ulman I, Avanoglu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol.* 2008; 179:1564-7.
- van Dijk M, Benninga MA, Grootenhuis MA, *et al.* Prevalence and associated clinical characteristics of behavior problems in constipated children. *Pediatrics.* 2010; 125(2):309-17.
- Varlam DE, Dippell J. Non-neurogenic bladder and chronic renal insufficiency in childhood. *Pediatr Nephrol.* 1995; 9:1-5.
- Vasconcellos M, Lima E, Caiafa L, *et al.* Voiding dysfunction in children. Pelvic-floor exercises or biofeedback therapy: a randomized study. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:1858-64.
- Vaz GT, Vasconcelos MM, Oliveira EA, *et al.* Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(4):597-603.
- Verhoef M, Lurvink M, Barf HA, *et al.* High prevalence of incontinence among young adults with spina bifida. *Spinal Cord.* 2005; 43:331-40.
- Vermandel A, Kampen MV, Gorp CV, *et al.* How to toilet train healthy children? A review of the literature. *Neurourol Urodyn.* 2008; 27:162–6.
- Verpoorten C, Buyse GM. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:717-25.
- Vesna ZD, Milica L, Stankovic I, *et al.* The evaluation of combined standard urotherapy, abdominal and pelvic floor retraining in children with dysfunctional voiding. *J Pediatr Urol.* 2011; 7(3):336-41.
- von Gontard A, Heron J, Joinson C. Factors associated with low and high voiding frequency in children with diurnal urinary incontinence. *BJU Int.* 2010; 105:396–401.
- Wang WQ, Wen JG, Song DK, *et al.* Is it possible to use urodynamic variables to predict upper urinary tract dilatation in children with neurogenic bladder-sphincter dysfunction? *BJU Int.* 2006; 98:1300-925.
- Webb RJ, Griffiths CJ, Ramsden PD, *et al.* Measurement of voiding pressures on ambulatory monitoring: comparison with conventional cystometry. *Br J Urol.* 1990; 65:152–4.
- Willemsen J, Nijman RJ. Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies: results of a prospective study. *Urology.* 2000; 55:939-43.
- Williams DI. Giggle incontinence. *Acta Urologica Belgica.* 1984; 52(2):151-3.
- Wise BV, Gerson AC, Kinsman K, *et al.* Voiding dysfunction. In: Gearhart JP, editor. *Pediatric urology*, vol. 1. Totowa: Humana Press. 2003.

- Woodhouse CRJ. Myelomeningocele: neglected aspects. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:1223-31.
- Workman S, Kogan B. Fetal bladder histology in posterior urethral valves and the prune belly syndrome. *J. Urol.* 1990; 144:337.
- Wu HY, Baskin LS, Kogan BA. Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment. *J Urol.* 1997; 157(6):2295-7.
- Wyndaele JJ, Maes D. Clean intermittent self-catheterization: a 12 year follow up. *J Urol.* 1990; 143:906-8.
- Wyndaele, JJ, Kovindha A, Madersbacher H, *et al.* Neurological urinary and faecal incontinence. Committee 10. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence-4nd International Consultation on Incontinence.* 4nd ed. Paris: Health Publication Ltd. 2009.
- Yamada S, Won DJ, Siddiqi J, *et al.* Tethered cord syndrome: overview of diagnosis and treatment. *Neurol Res.* 2004; 26:719-721.
- Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, *et al.* The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with pre-natal hydronephrosis. *Br J Urol.* 1997; 80:319–27.
- Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, *et al.* Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux. *Br J Urol.* 1998; 81:461-7.
- Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, *et al.* Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 2006; 176:1152-7.
- Zegers B, Uiterwaal C, Kimpen J, *et al.* Antibiotic prophylactics for urinary tract infections for children with spina bifida on intermittent catheterization. *J Urol.* 2011; 186:2365-71.
- Zermann DH, Lindner H, Huschke T, *et al.* Diagnostic value of natural fill cystometry in neurogenic bladder in children. *Eur Urol.* 1997; 32:223–8.
- Zoller G, Schoner W, Ringert RH. Pre-and postoperative findings in children with tethered spinal cord syndrome. *Eur Urol.* 1991; 19:139-41.

APÊNDICES

Pacientes com até 6 anos de idade

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Fatores de risco para o espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior

Seu filho (a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa denominada: "*Fatores de risco para o espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior*". O objetivo deste estudo é identificar os fatores que causam o espessamento da parede da bexiga dos pacientes que têm disfunção do trato urinário inferior. Com esse estudo será possível detectar os fatores que podem lesar o rim e criar medidas que previnam o surgimento destas lesões.

O estudo será feito através dos dados clínicos e laboratoriais contidos no prontuário de cada paciente.

Todos os dados obtidos serão utilizados somente para esse estudo. Os pacientes serão identificados somente por um número sendo que o nome de seu filho (a) será mantido em sigilo. Seu filho (a) ou você não receberão nenhuma remuneração ou ajuda de custo nem terão qualquer despesa para participar desse estudo.

Você e seu filho (a) poderão sair do estudo a qualquer momento, por qualquer motivo.

A saída do estudo não trará qualquer dificuldade ou prejuízo para o tratamento, não acarretando atrasos ou remarcações no seu atendimento.

Os pesquisadores estarão disponíveis para esclarecer qualquer dúvida através dos telefones: 3409-9853 e 3409-9384 (Profa. Roberta Vasconcellos Menezes de Azevedo e Dra. Eleonora Moreira Lima).

Caso você tenha alguma outra dúvida que não tenha sido resolvida, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar-Sala 2005 – Cep.: 31270-901-BH-MG. Telefax: (031) 3409-4592–e-mail: coep@prpq.ufmg.br.

TERMO DE CONSENTIMENTO:

Eu, _____ declaro que fui bem informado(a) a respeito da pesquisa "*Fatores de risco para o espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior*", que as informações obtidas são sigilosas e que somente serão utilizadas para fins desse estudo.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Nome do (a) paciente: _____

Pai ou mãe do (a) paciente

Responsável pela coleta dos dados: _____

Pacientes entre 7 e 12 anos de idade

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Fatores de risco para o espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior

Nome do (a) paciente: _____

Você e seus pais estão sendo convidados a participar de uma pesquisa denominada: “*Fatores de risco para o espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior*”. O objetivo deste estudo é identificar os fatores que causam o espessamento da parede da bexiga dos pacientes que têm disfunção do trato urinário inferior. Com esse estudo será possível detectar os fatores que podem lesar o rim e criar medidas que previnam o surgimento destas lesões.

O estudo será feito através dos dados clínicos e laboratoriais contidos no prontuário de cada paciente.

Todos os dados obtidos serão utilizados somente para esse estudo. Os pacientes serão identificados somente por um número sendo que o nome de seu filho (a) será mantido em sigilo.

Você ou seus pais não receberão nenhum dinheiro ou ajuda de custo nem terão qualquer despesa para participar desse estudo.

Você ou seus pais poderão sair do estudo a qualquer momento, por qualquer motivo.

A saída do estudo não trará qualquer dificuldade ou prejuízo para o tratamento, você continuará sendo atendido da mesma maneira.

Qualquer dúvida poderá ser respondida através dos telefones 3409-9853 e 3409-9384 pela Profa. Roberta Vasconcellos Menezes de Azevedo ou pela Dra. Eleonora Moreira Lima.

Caso você ou seus pais tenham alguma outra dúvida poderão entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar-Sala 2005 – Cep.: 31270-901-BH-MG. Telefax: (031) 3409-4592–e-mail: coep@prpq.ufmg.br.

TERMO DE CONSENTIMENTO:

Eu, _____ declaro que fui bem informado (a) a respeito da pesquisa “*Fatores de risco para o espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior*”, que as informações obtidas são sigilosas e que somente serão utilizadas para fins desse estudo.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Paciente

Pai ou mãe do (a) paciente

Responsável pela coleta dos dados: _____

Pacientes com idade entre 13 e 17 anos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Fatores de risco para o espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa denominada: “Fatores de risco para o espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior”. O objetivo deste estudo é identificar os fatores que causam o espessamento da parede da bexiga dos pacientes que têm disfunção do trato urinário inferior. Com esse estudo será possível detectar os fatores que podem lesar o rim e criar medidas que previnam o surgimento destas lesões.

O estudo será feito através dos dados clínicos e laboratoriais contidos no prontuário de cada paciente.

Todos os dados obtidos serão utilizados somente para esse estudo. Os pacientes serão identificados somente por um número sendo que seu nome será mantido em sigilo. Você ou sua família não receberão nenhuma remuneração ou ajuda de custo, nem terão qualquer despesa para participar desse estudo.

Você poderá sair do estudo a qualquer momento, por qualquer motivo.

A saída do estudo não trará qualquer dificuldade ou prejuízo para o tratamento, não acarretando atrasos ou remarcações no seu atendimento.

Os pesquisadores estarão disponíveis para esclarecer qualquer dúvida através dos telefones: 3409-9853 e 3409-9384 (Profa. Roberta Vasconcellos Menezes de Azevedo e Dra. Eleonora Moreira Lima).

Caso você tenha alguma outra dúvida que não tenha sido resolvida, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar-Sala 2005 – Cep.: 31270-901-BH-MG. Telefax: (031) 3409-4592–e-mail: coep@prpq.ufmg.br.

TERMO DE CONSENTIMENTO:

Eu, _____ declaro que fui bem informado(a) a respeito da pesquisa “Fatores de risco para o espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior”, que as informações obtidas são sigilosas e que somente serão utilizadas para fins desse estudo.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Nome do (a) paciente: _____

Pai ou mãe do (a) paciente

Responsável pela coleta dos dados: _____

Pacientes acima de 18 anos de idade

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Fatores de risco para o espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior

Você esta sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa denominada: “*Fatores de risco para o espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior*”. O objetivo deste estudo é identificar os fatores que causam o espessamento da parede da bexiga dos pacientes que têm disfunção do trato urinário inferior. Com esse estudo será possível detectar os fatores que podem lesar o rim e criar medidas que previnam o surgimento destas lesões.

Estamos pedindo sua participação neste estudo através do consentimento para coletarmos dados clínicos e laboratoriais contidos no prontuário.

Todos os dados obtidos serão utilizados exclusivamente com a finalidade de pesquisa. Os dados, que identificam o paciente, serão mantidos em sigilo. Seu nome não aparecerá. Você será identificado por um número. Não haverá nenhuma remuneração pela sua participação na pesquisa e você poderá sair a qualquer momento sem nenhum prejuízo ao seu tratamento.

Os pesquisadores estarão disponíveis para esclarecer qualquer dúvida através dos telefones: 3409-9853 e 3409-9384 (Profa. Roberta Vasconcellos Menezes de Azevedo e Dra. Eleonora Moreira Lima).

Caso ainda persistirem dúvidas com relação à pesquisa ou o paciente sentir-se lesado por algum motivo, poderá entrar em contato com o comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar-Sala 2005 – Cep.: 31270-901-BH-MG. Telefax: (031) 3409-4592–e-mail: coep@prpq.ufmg.br.

TERMO DE CONSENTIMENTO:

Eu, _____ declaro que fui bem informado(a) a respeito da pesquisa “*Fatores de risco para o espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior*”, que as informações obtidas são sigilosas e que somente serão utilizadas para fins desse estudo.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Paciente

Responsável pela coleta dos dados: _____

ANEXOS



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 345/08

**Interessado(a): Profa. Eleonara Moreira Lima
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 20 de agosto de 2008, o projeto de pesquisa intitulado **"Fatores de risco para o espessamento da parede vesical em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "M. T. Marques Amaral", is written over a horizontal line.

**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30130-100
Fone: (31) 3409-9641 FAX: (31) 3409-9640
cpg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **ROBERTA VASCONCELLOS MENEZES DE AZEVEDO** nº de registro 2008653573. Às oito horas, do dia **dois de agosto de dois mil e doze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"DISFUNÇÃO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR: IMPACTO DO TRATAMENTO E FATORES DE RISCO PARA O ESPESSAMENTO DA PAREDE VESICAL E CICATRIZ RENAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES"**, requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Eleonora Moreira Lima, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Eleonora Moreira Lima / Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profª. Monica Maria de Almeida Vasconcelos	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Daniel Xavier Lima	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profª. Cristiane Nahas Lara Camargos	Instituição: FHEMIG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Agnaldo Lopes da Silva Filho	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 02 de agosto de 2012.

Profa. Eleonora Moreira Lima / Orientador Eleonora Moreira Lima

Profª. Monica Maria de Almeida Vasconcelos Monica Maria de Almeida Vasconcelos

Prof. Daniel Xavier Lima Daniel Xavier Lima

Profª. Cristiane Nahas Lara Camargos Cristiane Nahas Lara Camargos

Prof. Agnaldo Lopes da Silva Filho Agnaldo Lopes da Silva Filho

Profa. Ana Cristina Simões e Silva / Coordenadora Ana Cristina Simões e Silva

Profa. Ana Cristina Simões e Silva
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina/UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



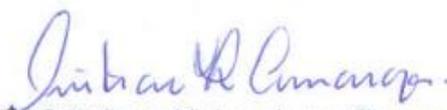
DECLARAÇÃO

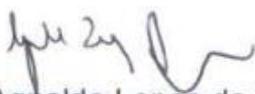
A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Eleonora Moreira Lima, Monica Maria de Almeida Vasconcelos, Daniel Xavier Lima, Cristiane Nahas Lara Camargos e Agnaldo Lopes da Silva Filho aprovou a tese de doutorado intitulada: **"DISFUNÇÃO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR: IMPACTO DO TRATAMENTO E FATORES DE RISCO PARA O ESPESSAMENTO DA PAREDE VESICAL E CICATRIZ RENAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES"** apresentada pela Doutoranda **ROBERTA VASCONCELLOS MENEZES DE AZEVEDO** para obtenção do título de doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 02 de agosto de 2012.


Prof.^a Eleonora Moreira Lima
Orientadora


Prof.^a Monica Maria de Almeida Vasconcelos


Prof. Daniel Xavier Lima


Prof.^a Cristiane Nahas Lara Camargos


Prof. Agnaldo Lopes da Silva Filho