

1 - INTRODUÇÃO

A disfunção do trato urinário inferior (DTUI) tem progressivamente ocupado um lugar de importância na clínica pediátrica. A incontinência urinária pode ser o primeiro sinal de alterações do trato urinário inferior, com potencial para complicações futuras. Além de constrangimentos sociais com conseqüências psicológicas, os transtornos do trato urinário inferior podem levar a lesões estruturais irreversíveis do parênquima renal.¹ Antes da década de 70, poucas crianças com DTUI, sobretudo de causa neurológica, alcançavam a adolescência. O refinamento das técnicas de urodinâmica, a introdução do cateterismo vesical intermitente limpo (CIL)², o aperfeiçoamento de técnicas cirúrgicas^{3,4} e sobretudo, o progressivo entendimento da fisiopatologia das DTUI, têm modificado o manuseio destas crianças.⁵

Tem sido salientada a importância do diagnóstico precoce da DTUI e da instituição de terapêutica adequada no sentido de prevenir a lesão do trato urinário superior.⁶ Drogas anticolinérgicas e o CIL constituem a base para o tratamento da DTUI, que deve ser complementada com reeducação miccional e intestinal. Com a instituição precoce e adequada do tratamento clínico, é possível minimizar a indicação de cirurgia, como opção terapêutica.⁷⁻¹⁰

A lesão do trato urinário superior (TUS) representa um risco potencial na DTUI e ocorre em 5 a 50% dos pacientes.^{6,11-14} Cicatrizes ou atrofia do parênquima renal decorrem de altas pressões vesicais e esvaziamento incompleto do trato urinário inferior (TUI), que podem propiciar o aparecimento de infecção do trato urinário (ITU), refluxo vesicoureteral (RVU) e redução da drenagem do sistema pielocalicial.^{9,15}

A lesão do parênquima renal pode resultar em hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doença renal crônica com conseqüente necessidade de terapia de substituição renal – diálise e transplante renal.¹³

Estudos têm sugerido que infecção do trato urinário, refluxo ureteral, resíduo pós miccional, bexiga espessada e trabeculada, capacidade vesical diminuída, pressão vesical elevada, diagnóstico tardio e sexo feminino, seriam fatores predisponentes à formação de cicatriz renal.^{11,15-18}

Em 1996 foi iniciado o ambulatório de DTUI da UFMG, pela professora Eleonora Moreira Lima. Neste ambulatório são atendidos pacientes portadores de disfunção do trato urinário inferior de causa neurológica, ou seja; bexiga neuropática e de causa não neurológica, ou seja; funcional. O ambulatório é constituído de uma equipe multidisciplinar constando de nefrologista pediátrico e residentes de nefrologia, pediatra, urologista pediátrico, enfermeira e alunas de enfermagem, psicólogo e assistente social. Recentemente foram integrados a esta equipe fisioterapeutas. Atualmente 146 pacientes registrados têm seguimento periódico pela referida equipe. Esta equipe trabalha de forma integrada, com o objetivo de proporcionar uma melhor qualidade de vida para o paciente com DTUI.

A partir do seguimento clínico dos pacientes do ambulatório foram gerados diversos projetos de pesquisa, desenvolvidos por alunos da pós-graduação na área da Saúde da Criança e do Adolescente, tendo sido concluídas 2 teses de mestrado e uma de doutorado:

- 1- “Fatores de risco para infecção do trato urinário em crianças e adolescentes que realizam o cateterismo vesical intermitente limpo”, tese de mestrado apresentada ao curso de pós-graduação da Faculdade de Enfermagem da UFMG pela aluna enfermeira Roberta Vasconcelos, sob a orientação da prof Andréia Gazinelli, com término em 1999.
- 2- “Contribuição da ultra-sonografia no diagnóstico de disfunção miccional em crianças e adolescentes”, tese de mestrado apresentada ao curso de pós-graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG, pela aluna Dra. Maria Francisca Tereza Freire Filgueiras, sob orientação da Prof Eleonora Moreira Lima no ano de 2000.
- 3- “Eficácia de um programa de reeducação miccional em crianças e adolescentes com distúrbio funcional do trato urinário inferior: cinesioterapia vs *biofeedback* do assoalho pélvico – um estudo clínico aleatorizado”, apresentada ao curso de pós-graduação em Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG pela aluna de pós-graduação Dra. Mônica M. Vasconcelos de Almeida, sob orientação da Prof Eleonora Moreira Lima no ano de 2005.

Os estudos citados confirmam a importância da DTUI na criança como uma linha de investigação clínica e científica da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas (HC) da UFMG.

O presente estudo tem dois grandes objetivos. O objetivo inicial trata-se da determinação dos fatores de risco para a formação da cicatriz renal nestas crianças e adolescentes portadores de DTUI ao serem encaminhadas ao ambulatório. O segundo objetivo trata-se da avaliação das características clínico-laboratoriais das crianças e adolescentes portadores de DTUI ao serem encaminhadas ao ambulatório e após período de seguimento.

É possível que ao se determinar os fatores de risco para a formação de cicatriz renal possamos contribuir para a sua prevenção. O segundo objetivo deste estudo propiciará uma avaliação do tratamento, definido em protocolo de assistência para os pacientes atendidos no referido ambulatório. Esperamos ainda que com este estudo possamos reforçar a importância da DTUI em crianças e adolescentes, chamando a atenção das áreas de cuidado básico para a prevenção da cicatriz renal nestes pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. FISIOLOGIA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR

2.1.1. Neurofisiologia da micção

O trato urinário inferior é responsável pelas funções de armazenamento e esvaziamento urinário. A inervação das estruturas do trato urinário inferior é formada pelo sistema nervoso autônomo, composto de fibras simpáticas e parassimpáticas e pelo sistema nervoso somático, voluntário.¹

O sistema nervoso autônomo simpático facilita a função de armazenamento urinário através de suas fibras nervosas emergindo de T10 a L2 que compõem parte do nervo hipogástrico. Beta-receptores, localizados principalmente no fundo da bexiga, respondem a estímulos, relaxando o músculo detrusor. Alfa-receptores localizam-se principalmente no colo vesical e uretra posterior e atuam contraindo tais regiões frente ao estímulo gerado pela distensão da bexiga, aumentando a resistência local e evitando a perda urinária. O principal neurotransmissor das fibras simpáticas é a norepinefrina.^{1,3}

O sistema nervoso somático, com fibras oriundas de S2 a S4, compõe o ramo perineal do nervo pudendo, que também atua no esfíncter urinário externo promovendo a continência.¹ O músculo detrusor, composto de uma rede de fibras musculares lisas entrelaçadas, tem propriedades visco-elásticas, que permite armazenar volume crescente de urina sem aumento significativo de pressão intra-vesical.¹ Vide Fig 1.

O esvaziamento da bexiga é mediado principalmente por fibras parassimpáticas oriundas dos segmentos sacrais S2, S3 e S4. As fibras parassimpáticas agrupam-se no nervo pélvico. O principal neurotransmissor é a acetilcolina e seus receptores localizam-se principalmente no fundo da bexiga e na uretra posterior. A estimulação parassimpática resulta em contração de detrusor. A pressão intravesical então se eleva até o relaxamento do esfíncter externo e promoção da diurese^{1,19} Os segmentos sacrais S2 e S3 também inervam o esfíncter urinário externo, o esfíncter anal e a maioria dos músculos pélvicos.²⁰

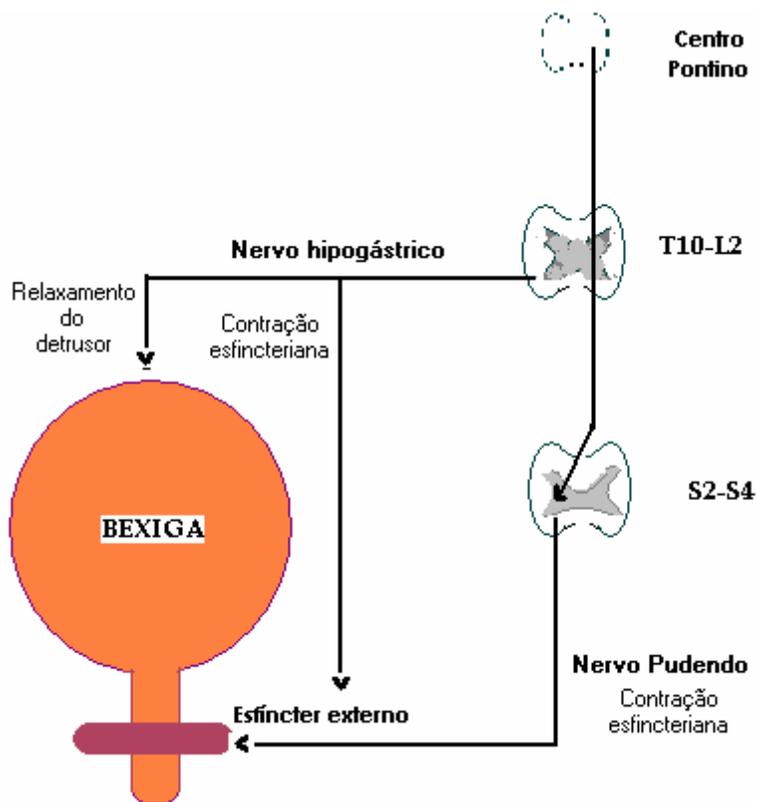


Fig. 1. Controle neurológico do armazenamento urinário. T10-L2 – segmentos tórcico-lombares da medula espinhal; S2-S4 – segmentos sacrais da medula espinhal. Setas indicam estimulação nervosa.

O processo de micção é iniciado por estímulos aferentes oriundos de receptores de tensão da bexiga. Os estímulos gerados pelos receptores são transmitidos pelas fibras do nervo pélvico à medula sacral (centro sacral da micção) e então ao centro pontino da micção (formação reticular do centro pontino-mesencefálico). O centro pontino da micção emite estímulos eferentes, promovendo o esvaziamento vesical.^{1,21} O controle voluntário da micção é dependente do córtex cerebral, capaz de facilitar ou inibir o reflexo pontino de micção. Em condições sociais apropriadas, sinais são enviados do córtex para o centro pontino da micção e então para os núcleos motores eferentes (parassimpáticos) nos segmentos medulares S2 e S3, resultando em contração do músculo detrusor. O estímulo supra-espinhal pontino, também inicia a inibição do sistema nervoso simpático e do ramo

perineal do nervo pudendo, resultando em concomitante relaxamento do esfíncter urinário e assoalho pélvico, permitindo o esvaziamento vesical.^{1,21} Vide fig. 2.

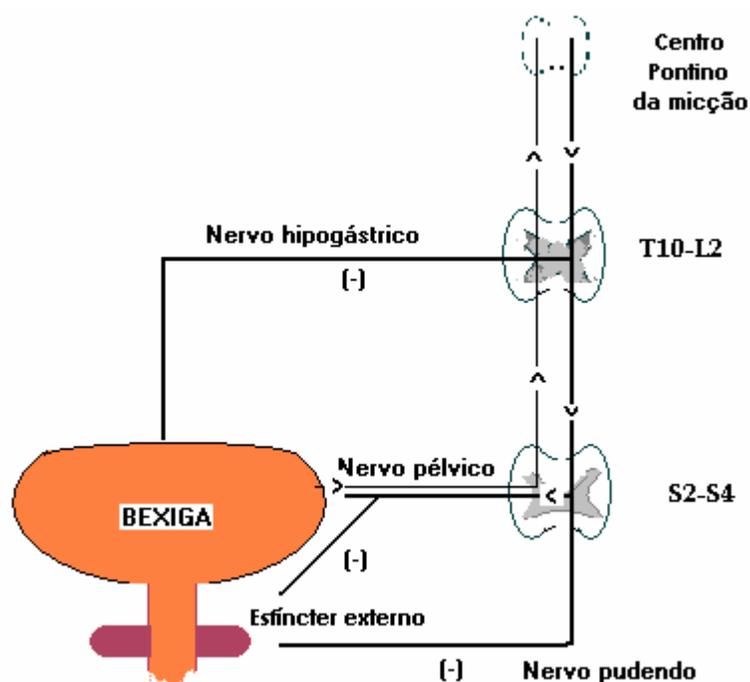


Fig. 2. Controle neurológico do esvaziamento urinário. T10-L2 – segmentos tórculo-lombares da medula espinal; S2-S4 – segmentos sacrais da medula espinal. Setas indicam sentidos da estimulação nervosa. Linhas mais finas representam estímulos aferentes. Sinais negativos indicam inibição nervosa.

Nos lactentes a micção é reflexa e independente do córtex cerebral, ocorrendo pelo estímulo da repleção vesical no centro pontino da micção. A interrupção do arco pontino-sacral por lesões neurológicas usualmente resulta em micção incoordenada.^{1,21} A diurese fisiológica se dá com o esvaziamento total da bexiga. Exceto em lactentes, que podem apresentar micção incompleta, não há fisiologicamente, resíduo urinário pós miccional.

1,21,22

2.1.2. Desenvolvimento normal do controle urinário

O desenvolvimento do controle urinário é complexo e ainda não entendido completamente. O início voluntário da contração do detrusor e o controle do esfíncter urinário dependem de maturação da coordenação neurológica sobre o trato urinário inferior.

22

Várias fases são observadas no desenvolvimento normal do TUI, necessárias ao controle urinário. A capacidade vesical aumenta progressivamente até atingir capacidade adequada para o armazenamento urinário. A frequência das micções diminui até atingir o padrão adulto.

Durante o último trimestre de gravidez, o volume urinário é muito alto (30ml/hora) e a frequência de micção é de aproximadamente 30 vezes a cada 24 horas. Imediatamente após o nascimento, a micção se torna muito infrequente e a primeira diurese pode ocorrer após 12 a 24 horas de vida. Depois da primeira semana de vida, a diurese aumenta consideravelmente, chegando ao pico em 2-4 semanas, quando o recém-nascido urina aproximadamente 20 a 24 vezes ao dia. A capacidade vesical neste período é de aproximadamente 30-50ml. A frequência das micções então diminui progressivamente até os 6 meses de vida, quando se mantém estável numa frequência de aproximadamente 10 a 15 vezes ao dia. Com o crescimento progressivo da bexiga, após os 12 meses de vida, as micções diminuem para 8 a 10 episódios ao dia, enquanto que o volume urinado aumenta 2 a 3 vezes. Entre 3 a 12 anos, a maioria das crianças urina 5 a 6 vezes ao dia.^{23,24}

Tradicionalmente, a micção no neonato e lactente tem sido considerada autônoma e decorrente de um simples arco reflexo espinhal, com pouca ou nenhuma mediação dos centros neurais superiores.²¹ No entanto, tem-se sugerido que a micção em fetos e neonatos tenha relação com centros neurais mais superiores. Segundo o estudo de Ohel e cols (1995), fetos e neonatos não urinam de forma aleatória, mas apenas quando acordados. Foram demonstradas evidências eletroencefalográficas de atividade cortical e outros sinais de vigília como o choro e movimentos da face, logo antes da micção.²⁵

Embora o esvaziamento vesical seja predominantemente satisfatório, a micção normal em recém-nascidos e crianças pode ser intermitente²⁶. Ao estudar crianças nos 3 primeiros anos de vida, Jansson e cols (2000) notaram que 33% dos lactentes aos 3 meses de idade apresentavam micção intermitente. No entanto, esta condição se tornou rara após os 2 anos

de vida ²⁴. A micção intermitente é atribuída a variações individuais de maturação da coordenação detrusor-esfincteriana. ^{24,27} A percepção do enchimento vesical se inicia entre 1 e 2 anos de idade. A habilidade de reiniciar a micção ou interrompê-la com qualquer capacidade vesical ocorre entre 2 e 3 anos de idade. É neste período que se inicia o desenvolvimento do sentido social da continência. A criança se torna mais alerta para a distensão vesical e a necessidade de urinar, assim como desenvolve o sentimento das normas sociais e do constrangimento causado pela incontinência urinária. Embora apta a controlar a micção, a criança ainda tem dificuldades para lidar com as roupas e encontrar sozinha o local da micção. Entre os 5 e 6 anos de idade, a maioria das crianças é auto suficiente o bastante para usar o banheiro. ^{21,28}

O desenvolvimento gradual que ocorre nos primeiros anos de vida para a aquisição do padrão adulto e voluntário de controle da micção depende da presença do sistema nervoso intacto. Entre 3 e 4 anos de idade, o controle neurológico central sobre o TUI está completo, a bexiga apresenta capacidade satisfatória e a criança está apta a controlar a micção, estando seca durante o dia e na maioria das noites. ^{22,28}

A aquisição da continência urinária relaciona-se ainda com o impacto sócio-cultural e com hábitos comportamentais adquiridos. Hábitos miccionais aprendidos são dependentes da maturidade da percepção cognitiva da criança e influenciados pelo treinamento esfincteriano. Tão alta complexidade de eventos relacionados ao aprendizado da continência urinária é sabidamente susceptível a vários tipos de disfunções do complexo véscico - esfincteriano e do assoalho pélvico. ²²

2.2. DISFUNÇÕES DO TRATO URINÁRIO INFERIOR

As disfunções do trato urinário inferior dividem-se quanto à etiologia em distúrbios de causa neurológica, anatômica, funcional e genética. As disfunções de causa anatômica são decorrentes de obstrução mecânica, causadas principalmente por válvulas de uretra posterior e ureteroceles. O principal exemplo de DTUI de causa genética é a Síndrome de Ochoa. No presente estudo só serão abordadas as disfunções de causa neurológica e funcional.

2.2.1 Disfunção Neurológica - Bexiga Neuropática

A bexiga neuropática é por definição uma bexiga com inervação anormal e que por esta razão atua de maneira disfuncional. A bexiga neuropática decorre de várias condições como doenças congênitas da coluna vertebral e medula (mielodisplasias e agenesia sacral), traumas medulares, tumores, mielites e neuropatias congênitas e adquiridas.

A bexiga neuropática tem como causa mais comum as mielodisplasias, malformações congênitas da coluna vertebral, da medula, sua meninge e nervos. As mielodisplasias originam-se da falta de fusão adequada do tubo neural que ocorre por volta da 4^a a 5^a semana de vida intra-uterina. A ausência do arco vertebral posterior permite a herniação da meninge e estruturas nervosas pelo defeito ósseo.⁹

Mielomeningocele é a mais freqüente das mielodisplasias, ocorrendo em 90% dos casos,²⁹ com incidência de 1-3:1000 nascidos vivos. A localização é lombossacral em 80% dos casos³⁰. Noventa e quatro por cento dos pacientes apresentam algum grau de anormalidade neurológica do TUI e intestino. Os membros inferiores estão freqüentemente afetados. Malformação de Arnold Chiari (herniação das tonsilas cerebelares para o foramen magnum, obstruindo o IV ventrículo e impedindo o fluxo de líquido) e hidrocefalia coexistem em 85% dos casos.^{7,9} Quanto mais severa a hidrocefalia maior a probabilidade de deficiência intelectual e de incoordenação motora. Outras mielodisplasias comuns são meningocele, lipomeningocele e agenesia sacral⁹. A herança familiar é bem estabelecida nos casos de defeito do tubo neural. A incidência de um segundo caso varia de 2 a 5% e duplica se ocorrer o acometimento de um segundo membro da família. Há evidências de que a deficiência de folato esteja implicada na gênese dos defeitos do tubo neural, embora o mecanismo não esteja bem esclarecido. Recomenda-se que mulheres em idade fértil ao planejarem a gravidez façam uso de ácido fólico, medida que reduz em 50% a 75% o risco de defeitos do tubo neural. O uso de suplemento nutricional com ácido fólico e a interrupção das gestações em decorrência do diagnóstico pré-natal têm resultado em queda dramática da incidência das mielodisplasias nos países desenvolvidos.^{31,32}

O manejo das mielodisplasias foi marcado na última década por avanços na qualidade das derivações ventrículo-peritoniais. A melhora da qualidade das derivações resultou em queda da mortalidade das crianças com mielomeningocele. O aumento da sobrevivência trouxe outro grande desafio: o cuidado urológico. A prevenção da lesão renal é o principal

objetivo nestas crianças e tem importância por todo o período de vida. Com o crescimento, a continência urinária se torna progressivamente relevante, com objetivos de promover a integração social dos pacientes e independência de cuidadores.

O comportamento do trato urinário inferior na bexiga neuropática tem características individualizadas para cada paciente. Não é possível prever a função vesíco-esfincteriana pelo nível da lesão vertebral ou medular.^{9,16} Podem ocorrer 3 diferentes variações da contratilidade vesical e da atividade do esfíncter urinário externo:

- Sinergia

Pacientes com sinergia apresentam comportamento fisiológico do trato urinário inferior. O armazenamento urinário ocorre dentro de pressões normais e micção se dá de maneira coordenada entre a contração do detrusor e o relaxamento do esfíncter urinário. Dentre os pacientes com mielodisplasia, apenas 10-19% dos casos apresentam sinergia.^{16,33}

- Dissinergia detrusor-esfincteriana

A dissinergia detrusor-esfincteriana é a variação mais comum e ocorre em 45%³³ a 70% dos casos de mielodisplasia. Pode haver ou não hipertonicidade vesical. Frente às contrações do detrusor, o mecanismo esfincteriano contrai-se, ou falha em relaxar, com conseqüente quadro de obstrução infra-vesical, resultando em elevadas pressões intravesicais. Frequentemente a capacidade vesical é reduzida devido à hipertonicidade e baixa complacência do detrusor. Perdas urinárias ocorrem quando a pressão vesical se sobrepõe à pressão esfincteriana. Há dificuldade de esvaziamento vesical, propiciando alto resíduo urinário e RVU, com risco significativo de lesão renal.^{16,33}

- Denervação

A denervação vesical completa ou arreflexia ocorre em 12-36% dos pacientes com mielodisplasia. O detrusor é arreflexo ou pouco contrátil. O esfíncter distal é fixo, incompetente e sem potenciais elétricos detectáveis frente a qualquer estímulo, permitindo perda urinária com determinado volume. As pressões vesicais são reduzidas, sendo baixo o risco de lesão para o TUS.^{29,33}

Apesar desta classificação, a lesão neurológica das mielodisplasias nem sempre é estática e a bexiga neuropática pode apresentar mudanças comportamentais. O comportamento vesíco-esfincteriano pode ser dinâmico, em até 40% dos pacientes. Casos de sinergia podem se converter em dissinergia e crianças com completa denervação podem

desenvolver alta resistência ao fluxo urinário. Tal fato se dá principalmente nos primeiros 2 anos de vida (82% dos pacientes), podendo, no entanto, ocorrer até a puberdade. Bauer (2000) observou que 14% das crianças com sinergia evoluíram para dissinergia e que 30% daquelas com incompetência inicial do esfíncter externo desenvolveram alta resistência ao fluxo urinário, possivelmente decorrente de fibrose do esfíncter estriado.³⁴ Alterações na puberdade são mais comuns em meninos, possivelmente atribuídas ao aumento fisiológico da próstata, contribuindo para dificuldade no esvaziamento urinário.²⁹ Alterações da dinâmica vésico-esfincteriana também podem decorrer de tração ou compressão da medula ou da cauda equina. Estas alterações neurológicas incidem principalmente nos primeiros 5 anos de vida. A neurocirurgia realizada precocemente parece melhorar os parâmetros urodinâmicos e clínicos nestes casos.³⁵

A lesão do TUS constitui um risco potencial para crianças com bexiga neuropática. Aproximadamente 85 a 90% dos neonatos com mielodisplasia apresentam algum grau de alteração urológica ao nascimento. Quinze por cento apenas das crianças com mielodisplasia tem o exame normal nesta idade, porém destas, 33% apresentarão alteração do comportamento vésico-esfincteriano até a puberdade.³⁶ A bexiga neuropática resulta em alta pressão, resíduo pós-miccional e incontinência urinária na maioria dos casos.¹⁶ Altas pressões decorrem de baixa complacência da bexiga, alta resistência ou ausência de relaxamento do esfíncter externo e contratilidade vesical precária.^{9,29} O conjunto de alterações encontradas na bexiga neuropática predispõem a ITU, ao RVU e à cicatriz renal.
11-13,16

A constipação intestinal está presente na grande maioria dos pacientes com lesão neurológica e bexiga neuropática, já que a evacuação também está sob controle das fibras nervosas provenientes da medula sacral (S2-S4), cuja integridade é fundamental para preservação da função intestinal. A constipação pode alterar a dinâmica urinária enquanto promove alterações anatômicas do complexo vésico-esfincteriano. A retenção fecal intra-abdominal pode ser responsável por hiperreflexia e contrações não inibidas do detrusor, obstrução do fluxo urinário e resíduo pós miccional.³⁷

Pacientes com bexiga neuropática precisam de controle periódico e por toda a vida. O diagnóstico precoce da bexiga de risco e a instituição de terapêutica adequada são fundamentais para prevenir a lesão do trato urinário superior.^{9,38} Recomenda-se que após o

fechamento do defeito neurológico, seja iniciado o CIL nos neonatos com mielomeningocele e resíduo urinário, até a realização do estudo urodinâmico. O estudo urodinâmico demonstra características de risco, que podem resultar em deterioração futura do TUS e deve ser realizado tão logo o defeito espinhal tenha cicatrizado.⁶ Os anticolinérgicos têm papel importante no tratamento de crianças com contrações não inibidas do detrusor, hiperreflexia e alta pressão de enchimento vesical.³⁸ O controle das infecções urinárias e da constipação, assim como a promoção da continência urinária são ainda aspectos importantes no tratamento das mielodisplasias.

Embora o uso do CIL como tratamento preventivo nos pacientes de risco seja largamente empregado, outros estudos sugerem que o acompanhamento agressivo destes pacientes e a intervenção ao primeiro sinal de alterações adversas do trato urinário, podem ser suficientes para a prevenção da lesão renal. Acredita-se que com a detecção precoce da DTUI, pode-se impedir ou reverter as alterações do TUS, protelando-se então o emprego do CIL, considerado por alguns autores como uma sobrecarga para os pais e pacientes.^{17,39}

O CIL é considerado uma forma mais agressiva de tratamento e há relatos de dificuldades de convencimento dos pais e crianças em praticar esta técnica.¹⁷ A aversão ao CIL é principalmente de ordem psicológica. O CIL é de fácil emprego técnico e quanto mais precoce o seu início, mais fácil a aceitação da prática pelo paciente.⁴⁰ Quanto aos pais, o contato próximo com a equipe de profissionais cuidadores da criança e esclarecimentos sobre os benefícios da terapêutica em linguagem acessível, facilita em muito a aderência ao CIL (experiência do ambulatório de DTUI do HC-UFGM). Segundo Allen (2003), o CIL tem boa aceitação pelo paciente e pelos familiares. São raros os efeitos adversos decorrentes do uso do CIL. Na casuística deste autor, nenhum paciente apresentou meatite ou lesão uretral decorrentes do uso deste método de esvaziamento vesical.¹⁵ Outros estudos mostram que as complicações decorrentes do uso do CIL são extremamente raras, mesmo em neonatos, enquanto que os benefícios são evidentes.^{7,38,40}

Na ausência de resposta ou aderência ao tratamento com CIL e anticolinérgicos, alternativas cirúrgicas podem ser necessárias para a manutenção da integridade do trato urinário superior. A vesicostomia é empregada principalmente em crianças de menor idade ou portadoras de déficit mental, quando a continência urinária não é uma exigência social.

As ampliações vesicais são realizadas quando a aquisição da continência urinária é desejável.⁴¹

2.2.2. Disfunção Funcional do Trato Urinário Inferior

As disfunções do trato urinário inferior de causa funcional caracterizam-se por alterações do trato urinário inferior na fase de enchimento ou esvaziamento vesical, na ausência de doença neurológica ou obstrução urinária anatômica. Acredita-se que a causa destas disfunções esteja relacionada à imaturidade neurológica e a fatores comportamentais. Comportamento inadequado, aprendido na época do treinamento esfinteriano, devido a problemas de ordem psicológica ou problemas do próprio treinamento, impedem a transição fisiológica do controle urinário infantil (reflexo) para o padrão adulto (voluntário).^{15,22,42} Tais disfunções são reconhecidas como de causa adquirida.¹⁸ Distúrbios familiares maiores como alcoolismo, divórcio, abandono, instabilidade emocional dos pais, também têm sido implicados como causa da disfunção funcional do TUI. Algumas crianças são na verdade, vítimas de abuso sexual. Esta causa deve ser sempre considerada ao se avaliar tais pacientes.^{15,43}

A disfunção funcional é comum na população pediátrica. Ao estudar escolares com 7 anos de idade, Hellstrom e cols (1990) encontraram urgência em 21% das meninas e 18% dos meninos.⁴⁴ A incontinência urinária de causa não neurológica tem incidência de aproximadamente 1,7 a 8,4% em crianças de 7 anos, sendo mais comum em meninas do que em meninos.⁴³ A prevalência da incontinência urinária diminui com a idade. Estima-se que a prevalência da incontinência urinária diurna diminua 1 a 2% ao ano dos 10 aos 16 anos de idade.⁴³

As disfunções vésico-esfinterianas de causa funcional nem sempre são evidentes e o diagnóstico pode não ser feito caso não haja um grande nível de suspeição durante a consulta médica. Muitas vezes a DTUI de causa funcional só é investigada e diagnosticada quando há relato de ITU recorrente. A incontinência urinária nem sempre é valorizada como motivo de consulta médica e em muitas ocasiões, vista com embaraço pela criança e seus familiares, mesmo diante do profissional de saúde. A anamnese bem conduzida e dirigida para avaliar os hábitos miccionais é a melhor ferramenta para o diagnóstico das DTUI.¹⁵

Estudos clínicos demonstram uma forte associação entre DTUI, RVU e ITU. A DTUI foi detectada em 18% de 310 crianças com RVU, acompanhadas pelo Comitê Internacional de estudo do Refluxo.⁴⁵ Ubirajara e cols. (2003) estudaram 45 crianças com ITU. Destas, 87% apresentavam DTUI, tendo sido a disfunção, o principal fator de risco para ITU nesta série de pacientes.⁴⁶ O RVU tem alta prevalência, ocorrendo em até 50% dos pacientes com disfunção de causa funcional.^{42,47} A interação entre RVU e DTUI ainda não é totalmente esclarecida e merece investigações científicas. A malformação da junção vesicoureteral é questionada como causa do RVU dito primário.⁴³ Tem-se demonstrado a presença de disfunção miccional severa em lactentes com refluxo vesicoureteral.⁴⁸ Sillen e cols (ano) evidenciaram extrema hipercontratibilidade do detrusor em meninos com RVU de alto grau, na ausência de obstrução infra-vesical.⁴⁹

A associação entre ITU de repetição, RVU e DTUI aumenta significativamente o risco de lesão renal. O tratamento adequado da disfunção reduz a incidência de ITU e RVU e o risco de formação de cicatriz renal.⁴⁷

As disfunções funcionais manifestam-se por vários padrões véscico-esfincterianos, às vezes pouco sintomáticos e muitas vezes superpostos. Em virtude da complexidade de se tentar agrupar situações com limites às vezes pouco definidos, muitas classificações têm sido usadas. A classificação proposta pelo Comitê de normatização da Sociedade Internacional de Continência da Criança (ICCS) em 2005 tem por objetivo padronizar os diferentes termos usados para designar as disfunções funcionais, permitindo comparações objetivas entre os vários estudos científicos. Esta classificação será usada no presente estudo.

De acordo com a ICCS (2005), as disfunções funcionais do trato urinário inferior em crianças e adolescentes classificam-se em dois grandes grupos, a saber: enurese e disfunções diurnas do trato urinário inferior.⁵⁰

A enurese é a incontinência urinária noturna, ocorrendo durante o sono. Classifica-se em enurese (ou incontinência noturna) monossintomática e não-monossintomática de acordo com a associação a outros sintomas urinários diurnos. A enurese monossintomática não se associa as outras disfunções do trato urinário inferior, apresentando patogênese, clínica e tratamento distintos e não será um tema discutido no presente estudo.⁵⁰

2.2.2.1. Disfunções diurnas do trato urinário inferior

A classificação das disfunções diurnas do trato urinário inferior é complexa. Muitos subtipos de disfunção apresentam características em comum, com casos “borderline”, outros subtipos não têm a fisiopatogênese completamente entendida e outros ainda, têm caráter evolutivo. Uma criança inicialmente com urge-incontinência pode evoluir para disfunção miccional, adiamento da micção e finalmente para hipo-contratilidade vesical.⁵⁰

As disfunções funcionais do trato urinário inferior segundo a classificação da ICCS, são listadas na tabela 2.

Tabela 1 – Classificação das disfunções funcionais do trato urinário inferior segundo a Sociedade Internacional de Continência da Criança (2005)

Enurese
Bexiga hiperativa, urge-incontinência
Adiamento da micção
Bexiga hipo-contrátil
Disfunção miccional
Obstrução
Incontinência do esforço
Refluxo vaginal
Incontinência do riso

2.2.2.1.1. Bexiga hiperativa, urge-incontinência

Os sintomas deste subtipo de DTUI iniciam-se entre 4 e 5 anos de idade, ocorrendo principalmente em meninas. A urgência miccional é a característica deste tipo de disfunção, embora nem sempre ocorram perdas urinárias. Contrações não inibidas do detrusor no início da fase de enchimento vesical são responsáveis pelo desejo imperativo de urinar. Contrações voluntárias do assoalho pélvico e manobras de contenção como agachamento ocorrem na tentativa de evitar a perda urinária. As contrações vesicais incidem principalmente à partir do fim da manhã, intensificando-se à tarde. A capacidade vesical é usualmente reduzida para a idade nestes pacientes. É comum uma alta frequência urinária. Algumas crianças têm perda noturna. A pressão vesical pode atingir níveis

consideravelmente elevados durante as contrações do detrusor, com relatos de dor supra-púbica ou perineal.

O esvaziamento vesical nesta síndrome é normal. Durante a diurese ocorre relaxamento completo do esfíncter urinário e do assoalho pélvico. Não há resíduo urinário.

O hábito de conter cada desejo miccional com contrações voluntárias do assoalho pélvico, resulta além do adiamento da micção em adiamento inevitável da evacuação. Constipação e perda fecal são comuns nesta síndrome. Infecções urinárias ocorrem freqüentemente. A prevalência de RVU, lesão renal e distúrbios de comportamento é também elevada nestes pacientes.^{22,50,51}

2.2.2.1.2. Adiamento da micção

Crianças com este subtipo de disfunção apresentam micções infreqüentes, e são vistas utilizando manobras de contenção urinária. O adiamento da micção ocorre predominantemente em crianças do sexo feminino e usualmente está associado a distúrbios psicológicos e de comportamento. O adiamento da micção inclui pacientes com disfunções leves que simplesmente urinam com menor freqüência até pacientes com quadros mais severos, que apresentam incontinência urinária, bexiga com grande capacidade e ITU. A constipação pode ocorrer nesta condição, resultante do adiamento da evacuação. Usualmente não há incoordenação detrusor-esfincteriana nestes pacientes e o re-treinamento vesical com o estabelecimento do hábito de micções de hora marcada pode ser uma medida terapêutica de sucesso.^{42,50}

2.2.2.1.3. Bexiga hipo-contrátil

A síndrome da bexiga hipo-contrátil é característica de crianças que apresentam baixa freqüência urinária e necessitam do uso de pressões abdominais elevadas para iniciar, sustentar ou completar a micção. Usualmente o fluxo urinário tem padrão interrompido.⁵⁰

Este subtipo de DTUI caracteriza-se pela descompensação do músculo detrusor, cursando com retenção urinária sem sinais obstrutivos ou de neuropatias. Pode ser resultante do tempo prolongado de disfunção miccional. As contrações vesicais estão ausentes e a micção ocorre com manobras de compressão manual supra púbica ou de Valsalva. Crianças com esta síndrome apresentam alta capacidade vesical, baixa freqüência urinária (2 ou

menos vezes ao dia) e resíduo urinário volumoso. É comum a ocorrência de ITU de repetição. A incontinência urinária ocorre pela grande distensão vesical que ultrapassa a capacidade fisiológica da bexiga.^{22,42}

2.2.2.1.4. Disfunção miccional

A disfunção miccional apresenta-se como vários padrões com a característica comum de contrações do assoalho pélvico e do esfíncter urinário durante o ato de micção. A disfunção miccional é diagnosticada através da detecção do fluxo urinário interrompido ou em “Stacatto” por meio de estudo urodinâmico ou urofluxometria.⁵⁰ As interrupções do fluxo urinário são rítmicas, devido a contrações do assoalho pélvico que ocorrem em picos, resultando em elevação da pressão vesical. As contrações pélvicas são iniciadas com determinada velocidade do fluxo urinário. Após a interrupção do fluxo, o assoalho pélvico relaxa, permitindo o reinício da micção, até que a mesma velocidade do fluxo deflagre novas contrações, com interrupção da micção. O fluxo urinário é lento e o resíduo pós miccional é freqüente.^{22,42}

O turbilhonamento do fluxo urinário presente na disfunção de micção pode carrear bactérias da uretra para a bexiga, levando a ITU. A disfunção do assoalho pélvico pode levar ao esvaziamento incompleto do intestino causando constipação e incontinência fecal. A micção em ‘stacatto’ pode se associar à síndrome de urge-uncontinência.²²

2.2.2.1.5. Obstrução

Este subtipo de DTUI ocorre em crianças que apresentam obstrução ao fluxo urinário durante a micção. A obstrução pode ser mecânica ou funcional, estática ou em fases. Tais pacientes apresentam altas pressões vesicais e fluxo urinário reduzido.⁵⁰

2.2.2.1.6. Incontinência do esforço ou estresse

A incontinência do estresse caracteriza-se por pequenas perdas urinárias em vigência de esforço físico ou de pressões abdominais elevadas. É extremamente rara em crianças neurologicamente normais. A incontinência do estresse deve ser diferenciada da perda urinária em crianças que adiaram a micção e que não conseguiram chegar a tempo ao

banheiro e da incontinência em crianças com bexiga hiper-ativa, nas quais a contração do detrusor pode ser iniciada por aumento da pressão abdominal.⁵⁰

2.2.2.1.7. Refluxo vaginal

O refluxo vaginal ocorre em meninas em idade pré-puberal. Caracteriza-se por perda urinária em quantidades moderadas, poucos minutos após a micção. Trata-se do represamento vaginal de urina durante a micção. Esta condição confunde-se com disfunção miccional, porém é causada por mau posicionamento durante a micção. A dificuldade em afastar as pernas propicia o influxo de urina para a vagina durante a micção, causando o gotejamento pós-miccional, quando a criança fica de pé. Não se associa a outros sintomas do trato urinário inferior.^{22,50}

2.2.2.1.8. Incontinência do riso

Trata-se de uma síndrome rara, também conhecida como incontinência de Giggle, na qual ocorre micção completa e involuntária durante ou logo após uma gargalhada. A função vesical é normal se a criança não está rindo.⁵⁰ A incontinência do riso ocorre principalmente em meninas. A história familiar pode ser positiva para este ou outros tipos de incontinência urinária. Os sintomas incidem na pré-adolescência e tendem a melhorar com a idade. Entretanto, em 10% dos casos persistem na vida adulta. A fisiopatologia não é esclarecida e não há alterações no exame urodinâmico. Embora o exame neurológico e ECG sejam normais, há relatos de associação de incontinência do riso em pacientes que apresentavam convulsão.³⁷

2.2.3. Constipação

A constipação ou retenção fecal há muito tem sido associada à DTUI.⁵⁰ Alterações do formato da bexiga, do colo vesical e da uretra pela massa fecal intra-abdominal podem levar ao fluxo urinário interrompido e mesmo à retenção urinária.⁴² Há relatos de que crianças com constipação intestinal contraem o assoalho pélvico, em vez de relaxá-lo, no ato da micção.³

A maioria dos pacientes com distúrbios miccionais não relata constipação prévia. Mais de 50% das mães de crianças constipadas desconhecem o comportamento retentor dos filhos. A anamnese objetiva e o exame físico direcionado podem ser necessários para o diagnóstico de constipação. O tratamento da constipação intestinal em crianças soluciona até 90% dos casos de DTUI de causa funcional.⁴²

Síndromes de disfunções vésico-esfincterianas funcionais podem coexistir no mesmo paciente.^{14,37,42} Em um estudo conjunto das Universidades de São Paulo e da Bahia foram avaliadas 45 crianças com DTUI e ITU. Todas tinham urgência miccional, 77% tinham incontinência urinária, 31% polaciúria e 8% apresentavam micção infrequente.⁵² Estes estudos sugerem que a condução de cada caso de DTUI deve ser individualizada.

Medicamentos anticolinérgicos, por vezes associadas à antibioticoterapia profilática tem sido a base para o tratamento das DTUI. Os antibióticos de uso profilático são empregados para o controle da ITU nos casos de RVU ou ITU recorrente. O tratamento da constipação intestinal é fundamental. O CIL é empregado nos casos mais severos de DTUI. A reeducação miccional e intestinal têm papel importante como terapia complementar ou mesmo terapia principal.¹⁵

A instituição precoce e adequada do tratamento clínico permite a prevenção de ITU, RVU, preservação da arquitetura vesical e sobretudo preservação do TUS. O tratamento acarreta melhora da continência urinária e previne distúrbios psicossociais na criança.

2.3. DIAGNÓSTICO DAS DTUI

O diagnóstico das DTUI depende principalmente de uma história clínica detalhada, que deve coletar dados sobre o funcionamento do trato urinário e intestinal. O diário miccional é uma ferramenta importante não apenas para o diagnóstico, mas para a condução das DTUI.

O estudo urodinâmico foi o responsável pelo entendimento da patofisiologia das disfunções vésico-esfincterianas e pelo grande conhecimento adquirido na condução destas disfunções. O estudo urodinâmico é ainda hoje considerado o padrão ouro para o diagnóstico das DTUI.^{9,15}

O estudo dinâmico da micção pela ultra-sonografia (ultra-som dinâmico da micção - USDM) é um novo método de diagnóstico das DTUI. O estudo tem por objetivo avaliar

dinamicamente o enchimento e esvaziamento natural da bexiga usando o aparelho de ultrasonografia. Permite também avaliar as repercussões da dinâmica do TUI sobre o TUS.⁵³

2.3.1. O Ultra-Som Dinâmico da Micção

O estudo dinâmico da micção foi desenvolvido pela Dra. Maria Francisca Tereza Freire Filgueiras em 1996 e desde então tem sido realizado em todos os pacientes do ambulatório de DTUI do Hospital das Clínicas da UFMG para o diagnóstico da DTUI e seguimento destes pacientes. O estudo tem por objetivo avaliar de forma dinâmica o enchimento e o esvaziamento natural da bexiga em crianças e adolescentes, através de imagens de ultrasonografia. O USDM se segue ao exame ultra-sonográfico padrão dos rins e vias urinárias.

O USDM dura em média 50 minutos e é realizado em ambiente aconchegante e apropriado para a idade dos pacientes. O exame consta de 3 estágios. O estágio inicial inicia-se antes do exame propriamente dito, quando o paciente ingere líquidos para o enchimento natural da bexiga e o examinador colhe informações do hábito miccional do paciente. O segundo estágio estuda as fases do enchimento vesical, analisando a atividade do detrusor e do assoalho pélvico, visualizando possíveis contrações não inibidas e perdas urinárias. O terceiro estágio consiste em determinar a capacidade cistométrica máxima (CCM) e o resíduo urinário.⁵³

O USDM analisa o TUS em relação à dinâmica vesical. Ao ser realizado após o enchimento natural da bexiga e por não utilizar cateter vesical ou retal, o USDM não ocasiona comportamentos vesicais anormais que poderiam ser gerados por enchimento artificial da bexiga ou pela presença de cateteres estimulando a bexiga e causando contrações involuntárias do detrusor, interferindo nos resultados.

Durante a realização do exame pode se observar a presença de dilatação dos cálices, pelve e ureteres tanto na fase de enchimento vesical como com a bexiga repleta. Visualiza-se à seguir, o esvaziamento ou não dos cálices e pelve renal, eventual hipotonia e dificuldade de esvaziamento dos ureteres, estando a bexiga em fase de enchimento ou repleta, ou ainda após a micção. Pode-se verificar a presença de fluxo urinário retrógrado da uretra para a bexiga, em casos de contração vesical seguida de contração do assoalho pélvico. Em pacientes com instabilidade vesical continente, a contração do assoalho pélvico, na tentativa de prevenção da perda urinária, pode ser um importante fator causal de ITU recorrente, na ausência de RVU ou resíduo urinário. São ainda dados do USDM:

quantificação do volume da bexiga quando relatado o primeiro desejo miccional; aferição da capacidade cistométrica máxima; relato de contrações involuntárias do detrusor associadas ou não ao desejo miccional, abortadas por contração do assoalho pélvico ou associadas a perdas urinárias e registro do volume vesical no momento das contrações; avaliação da micção: se com esforço, ou com manobra de Valsalva e da perda urinária no repouso, durante Valsalva ou tosse. Permite também detectar a presença de hidronefrose, cicatrizes renais, rins contraídos e o comportamento do TUS na fase de enchimento vesical rápido e lento e após o esvaziamento vesical. Determina ainda a presença de resíduo pós miccional após a primeira micção e após as micções sucessivas.⁵³

2.3.2. O estudo urodinâmico

O estudo urodinâmico avalia função do trato urinário inferior e se tornou essencial para a caracterização e manuseio das crianças com bexiga neuropática^{9,16} e disfunções funcionais mais severas.¹⁵ Os achados urodinâmicos podem prever quais pacientes têm risco potencial para deterioração do TUS.⁷ Recomenda-se que o exame urodinâmico, na bexiga neuropática, deve ser realizado tão logo o neonato se recupere do fechamento da medula ou na primeira consulta, caso o exame não tenha sido realizado previamente.⁹

Antes da realização da urodinâmica, é importante que os familiares e a criança, se em idade pertinente, tenham pleno entendimento de como será o exame e quais são os objetivos buscados com o mesmo. Idealmente, o exame urodinâmico deveria ser realizado pelo médico assistente do paciente. Conhecimentos sobre os hábitos miccionais e intestinais da criança são importantes para a boa interpretação do exame.⁹ O exame urodinâmico consiste principalmente de cistometria, eletromiografia e estudo urodinâmico miccional. O exame não deve ser feito sob sedação, devido ao risco de falsear os resultados.⁹ Se possível, a criança deve chegar à sala de exames com a bexiga repleta. O estudo inicial do fluxo urinário permitirá além da avaliação do fluxo (variação do volume por unidade de tempo), uma medida mais precisa do resíduo pós miccional (ao cateterizar o paciente após a diurese) e da capacidade vesical, sem os possíveis artefatos do enchimento vesical artificial. Caso a criança faça uso de manobras para o esvaziamento vesical, estas devem ser observadas.⁹ A cistometria é o próximo passo, promovendo informações concomitantes e progressivas sobre o armazenamento volumétrico da bexiga e sua respectiva pressão,

durante o enchimento vesical. Para a realização do exame, ao menos duas vias de acesso intra-vesical são necessárias: uma para o enchimento da bexiga através de introdução de soro fisiológico (ou solução de soro fisiológico:contraste no caso de vídeo-urodinâmica) e outra para a medida da pressão intra-vesical. A solução infundida deve estar morna e ser introduzida de maneira lenta e uniforme. (aproximadamente 5% da capacidade vesical para a idade/minuto, em bomba de infusão).^{9,16} Pressões intra-abdominais decorrentes de choro ou movimentação da criança atuam sobre a bexiga causando artefatos no exame urodinâmico. Estas pressões podem ser estimadas usando-se um balão de pressão retal. Duas curvas são geradas: uma registra a pressão vesical e a outra, a pressão abdominal. A subtração destas curvas resulta na curva de interesse, equivalente ao comportamento do detrusor.⁹ A eletromiografia de músculos estriados do assoalho pélvico tem por objetivo registrar a atividade do esfíncter uretral. A monitorização em crianças deve ser realizada por eletrodos de superfície colocados na região perineal, embora possam ser utilizados eletrodos por agulha. A eletromiografia realizada simultaneamente à cistometria fornece informações sobre disfunções do esfíncter urinário externo.¹⁶

O estudo urodinâmico da micção deve ser precedido da cistometria. O estudo avalia simultaneamente o comportamento do detrusor e do esfíncter externo (assoalho pélvico) em relação ao fluxo urinário. A persistência de contrações do esfíncter urinário externo em vigência do fluxo urinário constitui a dissinergia vesico-esfincteriana (incoordenação vesico-esfincteriana em pacientes não neurológicos), podendo ser voluntária ou involuntária. A bexiga pode atingir altas pressões nesta situação com potencial dano ao trato urinário superior.^{9,15}

A vídeo-urodinâmica, consiste em realização simultânea do exame urodinâmico e do exame de imagem cisto-uretrografia. O enchimento e o esvaziamento vesical são visualizados por gráficos gerados por programas de computador e através de imagens radiológicas observadas através de intensificador de imagens. A vídeo-urodinâmica, permite ainda a visualização de episódios de RVU, de abertura anormal do colo vesical e de resíduo pós-miccional. São obtidas informações adicionais sobre o aspecto da bexiga e da uretra.⁹

2.4. A LESÃO RENAL

A lesão renal ou cicatriz renal ocorre em 5-40% dos pacientes com DTUI. ^{6,11-14} A percepção da necessidade de prevenção da lesão renal nestes pacientes nas últimas décadas foi responsável por mudanças no tratamento inicialmente observacional e expectante, para precoce e agressivo. Uma vez instalada, a cicatriz renal é irreversível, podendo ser progressiva e resultar em HAS e doença renal crônica. ¹³

A cicatriz renal é detectada radiologicamente por retração ou afinamento do parênquima sobre cálice ou cálices deformados. A lesão renal é bem descrita nos casos de ITU, RVU de alto grau e obstruções do trato urinário. São também determinantes de cicatriz renal: a susceptibilidade e imunidade individual, a idade da criança na presença do fator causal de cicatriz, o tempo de início do tratamento da ITU, a presença de refluxo intra-renal e a alta pressão vesical. ⁵⁴⁻⁵⁶

2.4.1. Fisiopatologia da cicatriz renal

Classicamente a infecção urinária, sobretudo a pielonefrite, é reconhecida como causa potencial de cicatriz renal. ^{56,57} A infecção renal desencadeia resposta imunológica e humoral resultando em infiltração inflamatória do parênquima. Ocorre a substituição parenquimatosa por colágeno com futura fibrose, resultando em retração da papila renal, causando deformidade do cálice e da superfície renal, caracterizando a cicatriz renal. No período inflamatório, pode ocorrer agregação intra-vascular de granulócitos, levando à isquemia e elevação de renina. A atividade bactericida dos neutrófilos e liberação de enzimas, superóxido e radicais de oxigênio podem ser responsáveis pela lesão tubular, o que resulta em perda da habilidade de concentração urinária. Estudos clínicos têm correlacionado a gravidade da cicatriz renal com a redução da capacidade de concentração urinária. ⁵⁸

A resposta inflamatória aguda pode ser minimizada se o tratamento anti-bacteriano for iniciado precocemente frente a infecção urinária, reduzindo a chance de lesão renal. Estudos clínicos têm mostrado que os grandes defeitos corticais estão intimamente associados à demora do tratamento e ao longo período de infecção renal. A lesão renal também está relacionada com o número de episódios de infecção urinária. ^{55,56}

O RVU tem sido descrito como causa de lesão renal. A cicatriz ocorre predominantemente nos pólos renais, onde há maior incidência de papilas compostas. Tais papilas são formadas por ductos que se comunicam em ângulo reto com os cálices, facilitando o refluxo intra-renal, o que não ocorre nos ductos papilares oblíquos, presentes nas papilas simples.⁵⁹ É bem estabelecida a associação entre cicatriz renal e refluxo vesicoureteral maciço. Inicialmente a cicatriz renal era conhecida como nefropatia do refluxo, no entanto, hoje sabe-se que a lesão renal pode ocorrer sem a presença do refluxo. Ransley e Risdon (1978) demonstraram que mesmo o refluxo intra-renal, sozinho não seria suficiente para promover a cicatriz renal. Cicatrizes ocorreriam quando ambos, RVU e bacteriúria estivessem presentes.⁶⁰ Refluxo sem bacteriúria, no entanto, poderia resultar em cicatriz renal em casos de obstrução da uretra, quando ocorre alta pressão vesical.⁶¹

A obstrução ao fluxo renal gera altas pressões na pelve renal e resulta em cicatriz. A fisiopatologia da lesão obstrutiva se assemelha à dos processos infecciosos, com base na resposta inflamatória. O processo inflamatório induz a ativação de macrófagos e expressão de fatores como prostaglandinas e tromboxane, entre outros, que causam a lesão celular diretamente ou através de mecanismos vaso-regulatórios. Segue-se a morte celular e deposição de colágeno e outras proteínas na matriz extracelular, alterando a comunicação entre as células e o movimento de fluídos, resultando em fibrose e cicatriz renal.⁵⁸

A probabilidade de lesão renal depende da idade. Assim, o adulto é menos susceptível do que a criança de 5 anos que é menos susceptível do que o lactente e o neonato, em vigência de fatores predisponentes à cicatriz.^{57,59} O refluxo intra-renal para as papilas compostas pode ocorrer em neonatos com pressões de pelve renal tão baixas quanto 2 mm Hg, enquanto que após 1 ano de idade, seria necessário pressões de 20mm Hg. A hipotonia da pelve renal ou dos ureteres pode ser suficiente para elevar a pressão da pelve renal em neonatos. As infecções urinárias também elevam a pressão na pelve renal. As pressões são ainda mais elevadas na presença do RVU.⁴⁹

Crianças muito jovens têm os sistemas imunológico e neurológico incompletamente desenvolvidos. Nesta idade, as defesas do organismo são menos eficientes para combater bactérias, caso a colonização ocorra. A imaturidade neurológica pode permitir a presença de contrações da bexiga mesmo em crianças normais, resultando em altas pressões vesicais transmitidas ao trato urinário superior.⁶² RVU e bacteriúria nestas crianças têm alto

potencial para lesão renal. Ainda, nesta idade, os sintomas de ITU são inespecíficos, o que acarreta um diagnóstico e tratamento de início tardio. Para aquelas crianças com propensão a cicatriz, esta geralmente ocorre na primeira ITU, reforçando a hipótese de que o rim jovem é mais propenso à lesão.^{54,58}

Apesar da chance de cicatriz ser maior até os 5 anos de idade (principalmente até os 2 anos de idade), a vulnerabilidade para lesão renal decorrente de ITU ocorre pelo menos até a puberdade. Ao estudar meninas abaixo de 10 anos com ITU de repetição e RVU, Filli (1974) mostrou que a progressão da cicatriz ocorreu em 43% dos rins lesados e surgiram novos casos de lesão renal em 12,4%.⁶³

2.4.2. Diagnóstico

O diagnóstico da cicatriz renal é idealmente realizado pela cintilografia renal estática, no entanto, no passado, a urografia excretora tinha o papel principal. Atualmente, aparelhos modernos de ultra-sonografia permitem confiabilidade progressiva no diagnóstico de cicatrizes renais.

2.4.2.1. Urografia excretora

A cicatriz renal na urografia excretora é definida como área com comprometimento da espessura do parênquima renal decorrente de fibrose, com perda das impressões papilares e dilatação dos cálices. Inicialmente, a urografia excretora teve um grande papel na detecção de cicatrizes renais. A partir dos avanços de outros métodos diagnósticos o exame se tornou obsoleto na identificação de cicatrizes renais.⁶⁴

2.4.2.2. A cintilografia renal estática

A cintilografia renal estática é o exame mais sensível para diagnosticar a cicatriz renal. O ácido dimercaptosuccínico (DMSA) ligado ao tecnécio ^{99m}Tc é atualmente o melhor agente de imagem cortical disponível. Ao ser injetado na veia, o rádio-fármaco é captado e se liga fortemente às células dos túbulos contorcidos proximais por horas, de forma que apenas quantidade desprezível é excretada na urina.^{64,65}

O ^{99m}Tc DMSA permite excelente visualização do parênquima renal, sem interferências da atividade pielo-calicial. Imagens morfológicas são tomadas nas incidências posterior e

oblíqua direita e esquerda de cada rim. Lesões cicatriciais diagnosticadas após 6 meses de ITU, são identificadas como lesões permanentes.⁶⁵ A cintilografia renal estática tem menores índices de radioatividade do que a urografia excretora.⁶⁴

2.4.2.3. Ultra-sonografia

O exame ultra-sonográfico é bem tolerado pelas crianças e tem baixo custo comparado a outros métodos, mas apesar destas qualidades, é examinador-dependente. A ultra-sonografia permite excelente visualização anatômica dos rins e avalia a ecogenicidade do córtex e da medula. Contudo, pequenas cicatrizes renais podem passar despercebidas.⁶⁴

Considerando-se a irreversibilidade da cicatriz renal e de sua morbi-mortalidade, todos os esforços têm sido dirigidos para a detecção dos fatores de risco e o estabelecimento de medidas preventivas para a sua formação.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral:

O objetivo geral do presente estudo é determinar os fatores de risco para o desenvolvimento da cicatriz renal em crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior no início do seguimento ambulatorial (T0).

3.2. Objetivos específicos:

- Avaliar as características clínicas e laboratoriais das crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior de causa neurológica e de causa não neurológica no início do seguimento ambulatorial (T0);
- Comparar as características clínicas e laboratoriais da DTUI de causa neurológica com as mesmas características da DTUI de causa não neurológica no início e após o período de seguimento (T0 e T1);
- Avaliar as características clínicas e laboratoriais da DTUI de causa neurológica e não neurológica após o seguimento (T1) e compará-las com as características prévias (T0) dos mesmos pacientes (análise pareada), observando as diferenças resultantes do tratamento realizado nestes dois grupos de DTUI.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1. População, período e critérios de inclusão

Todos os pacientes inscritos no ambulatório de DTUI - 146 crianças e adolescentes – foram avaliados para participar do presente estudo. Foram incluídos:

- Pacientes com DTUI de causa neurológica ou funcional;
- Pacientes em seguimento ou que iniciaram o controle no ambulatório no período de 03/1996 à 12/2003;
- Pacientes cujos pais ou cuidadores concordaram com a participação no estudo e assinaram o termo de consentimento informado.

4.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo:

- Pacientes com menos de um ano de acompanhamento no ambulatório de DTUI;
- Pacientes apresentando enurese noturna monossintomática;
- Pacientes com DTUI de causa anatômica: válvula de uretra posterior e ureterocele;
- Recusa do paciente e/ou responsável em participar do estudo;
- Pacientes que não realizaram todos os exames estabelecidos no protocolo de atendimento.

4.3. Delineamento do estudo

O presente estudo consta de dois tempos distintos, tempo zero (T0) e tempo um (T1), a saber:

- T0 - o primeiro tempo trata da análise dos pacientes ao serem admitidos no ambulatório de DTUI, após terem sido submetidos aos primeiros exames, ainda sem tratamento indicado pela equipe do referido ambulatório. A análise no T0 constou de 2 itens:

1 – Comparação entre os pacientes com DTUI de causa neurológica e não neurológica dos seguintes parâmetros:

- Clínicos;
- Urodinâmicos;
- Ultrassonográficos;

- Tratamentos prévios ao início do ambulatório.
- 2 – Avaliação dos fatores de risco para a formação da cicatriz renal.
- T1 - o segundo tempo do estudo reavaliou os pacientes após tratamento conduzido pela equipe do ambulatório, por um período mínimo de um ano. A resposta clínica ao tratamento foi analisada, comparando-se o T0 e o T1 nos seguintes parâmetros:
 - Clínicos;
 - Urodinâmicos;
 - Ultrassonográficos;
- Tratamento proposto pela equipe multidisciplinar do ambulatório de DTUI.

Resguardados os critérios de exclusão, 120 pacientes participaram do T0 e 113 pacientes do T1. Os participantes foram avaliados retrospectivamente no T0 e prospectivamente no T1. Informações dos prontuários e da avaliação dos pacientes foram compiladas em um banco de dados, para posterior análise.

4.4. Detalhamento de métodos

4.4.1. Avaliação dos pacientes com DTUI de causa neurológica e não neurológica

Para a análise das características clínicas, urodinâmicas, ultrassonográficas e do tratamento no T0 e no T1, os pacientes foram divididos em 2 grupos, de acordo com a causa da DTUI:

- Grupo neurológico - GN – constituído de crianças e adolescentes com DTUI de causa neurológica ou bexiga neuropática, correspondendo a 82 pacientes no T0 e 78 pacientes no T1.
- Grupo não neurológico - GNN - constituído de crianças e adolescentes com DTUI de causa não neurológica ou DTUI funcional ou idiopática, correspondendo a 38 pacientes no T0 e 35 no T1 (fig. 3).

A análise do GN e GNN visou o melhor conhecimento da amostra estudada e avaliação das possíveis diferenças entre os tipos de DTUI (neurológica e funcional) no T0 (sem tratamento) e no T1 (após o tratamento).

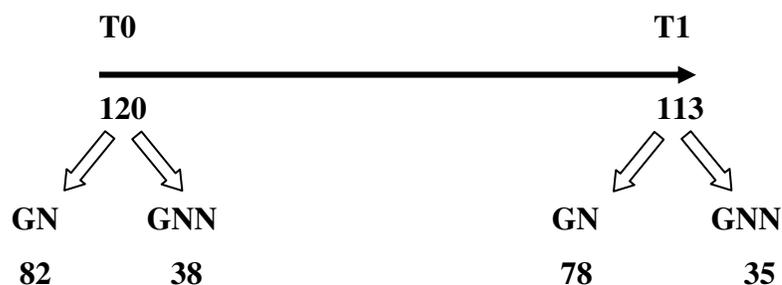


Fig. 3. – Análise das características dos grupos neurológico e não neurológico.

T0 – tempo 0; T1 – tempo 1; GN – grupo neurológico; GNN – grupo não neurológico.

Nos períodos T0 e T1 os pacientes dos grupos neurológico e não neurológico foram analisados quanto:

- Sexo;
- Idade;
- Presença de incontinência urinária;
- Presença de constipação intestinal;
- Presença de infecção do trato urinário (ITU);
- Presença de bacteriúria assintomática;
- Presença de RVU;
- Presença de cicatriz renal
- Presença de hipertensão arterial
- Características urodinâmicas do TUI: pressão na capacidade cistométrica máxima (PCCM), contração não inibida do detrusor (CNI), pressão na contração não inibida do detrusor (PCNI), complacência vesical reduzida, dissinergia ou incoordenação detrusor-esfincteriana e perda urinária no esforço;
- Características ultrassonográficas do TUI: capacidade cistométrica reduzida ou aumentada para a idade, CNI, resíduo urinário, alterações da parede vesical (espessamento e trabeculação no T0 e espessamento no T1);
- Uso de medicação – antibioticoterapia profilática, anticolinérgico, laxantes intestinais;
- Uso do CIL.

Foram também verificadas associações de interesse entre algumas características clínicas, ultrassonográficas, urodinâmicas e do tratamento.

Ao iniciarem o atendimento no ambulatório de DTUI, os pacientes foram submetidos à seguinte investigação:

- Exame clínico completo, com medida do peso e estatura;
- Urinálise, gram de gota e cultura de urina;
- Função renal – uréia, creatinina;
- Ionograma;
- Hemograma;
- Ultra-sonografia renal e estudo dinâmico da micção;
- Uretrocistografia miccional – em 93 pacientes;
- Estudo urodinâmico em 90 pacientes;
- Cintilografia renal estática – em 105 pacientes;
- Cistografia radioisotópica – em pacientes com RVU, em acompanhamento para avaliação de cura.

4.4.2 Avaliação dos fatores de risco para cicatriz renal

No T0 do presente estudo, os fatores de risco para a formação da cicatriz renal foram avaliados no total de 120 pacientes. Destes, 38 crianças e adolescentes apresentavam cicatriz renal à admissão no ambulatório de DTUI.

A cicatriz renal foi diagnosticada pela cintilografia renal estática (ácido dimercaptocuccínico marcado por tecnécio ($^{99m}\text{Tc DMSA}$), urografia excretora ou por pelo menos 2 exames de ultrassonografia do TUS evidenciando ausência de cicatriz renal.

O diagnóstico de cicatriz renal foi definido através da análise de:

- $^{99m}\text{Tc DMSA}$ - em 105 pacientes;
- Urografia excretora - em 2 pacientes;
- Ultra-sonografia do TUS - em 13 pacientes.

O diagnóstico de cicatriz renal pelo $^{99m}\text{Tc DMSA}$ ocorreu quando foi demonstrado a presença de cicatriz renal com redução de captação comparativa do contraste venoso e retração do parênquima renal ou atrofia renal. Todos os exames de cintilografia renal foram revistos por um único observador que desconhecia os aspectos clínicos dos pacientes.

O diagnóstico de cicatriz renal pela urografia excretora ocorreu quando se demonstrou comprometimento da espessura do parênquima renal, com perda das impressões papilares e deformidade dos cálices.

O diagnóstico de cicatriz renal pela ultra-sonografia renal foi feito pela presença de:

- Cicatriz renal;
- Afilamento renal;
- Atrofia renal;
- Combinação destes.

Todos os exames de ultra-sonografia do trato urinário foram realizados pelo mesmo profissional.

Em busca dos fatores de risco para cicatriz renal na DTUI, os grupos cicatriz renal e ausência de cicatriz renal foram analisados quanto:

- Sexo;
- Idade;
- Tipo de DTUI (GN ou GNN)
- Presença de ITU e bacteriúria assintomática;
- Presença de RVU unilateral ou bilateral;
- Presença de constipação intestinal;
- Características urodinâmicas do TUI: PCCM, CNI, CNI com perdas urinárias, PCNI, complacência vesical reduzida e dissinergia ou incoordenação detrusor-esfincteriana;
- Características ultrassonográficas do TUI: CCM, capacidade cistométrica reduzida para a idade, capacidade cistométrica aumentada para a idade, CNI, CNI com perdas urinárias, resíduo urinário, parede vesical espessada e parede vesical trabeculada;

4.4.3. Valores de referência

O resíduo vesical pós miccional medido pela ultra-sonografia foi considerado significativo se maior ou igual a 20 ml ou superior a 10% da capacidade vesical.²²

A espessura da parede vesical ao US foi considerada aumentada quando > do que 3mm com a bexiga repleta ou > do que 5mm após a micção.⁶⁶

A CCM encontrada ao ultra-som esperada para a idade foi definida pela seguinte fórmula: $(idade \times 30) + 30$. Foi considerada aumentada para a idade, a CCM > do que 150% da

capacidade esperada para a idade. Foi considerada reduzida para a idade, a CCM < do que 65% da capacidade esperada para a idade.⁵⁰

A PCCM foi considerada elevada quando estava acima de 40cm H₂O.¹⁶

A ITU foi diagnosticada quando havia sinais e/ou sintomas de ITU e o exame de urocultura apresentava apenas 1 tipo de bactéria, com contagem bacteriana ≥ 50.000 ufc/ml nos casos de coleta urinária por cateterismo vesical ou ≥ 100.000 ufc/ml nos casos de coleta por saco coletor.⁶⁷ A ITU foi considerada recorrente quando ocorreu na frequência de pelo menos 3 episódios ao ano.

A Bacteriúria foi considerada assintomática quando a urocultura mostrava-se positiva, segundo os critérios citados a cima para a ITU e no entanto, havia ausência de sinais ou sintomas de ITU.⁶⁷

4.5 Instrumentos de coleta de dados

Os dados foram coletados dos prontuários contendo o registro da evolução clínica e resultados dos exames laboratoriais das crianças em seguimento no ambulatório de DTUI (Protocolo de investigação - anexo 2). Os dados foram compilados ou atualizados no programa de banco de dados Access – Microsoft, desenvolvido previamente a este estudo.

4.6. Análise estatística dos resultados

A análise estatística constou de 2 partes:

1 – Análise do T0 - situação dos pacientes no início do seguimento no ambulatório de DTUI.

- As características clínicas e laboratoriais foram comparadas entre os grupos neurológico e não neurológico pelos testes do Qui-quadrado ou exato de Fisher (quando o Qui-quadrado foi considerado inadequado) para análise das variáveis categóricas e pelo teste t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney (quando o teste t foi considerado inadequado) para comparação de médias, nos casos de variáveis contínuas. Foi considerado significativo o valor de $p \leq 0,05$.⁶⁸

- Para a pesquisa dos fatores de risco para a formação de cicatriz renal foi realizada análise univariada através de testes Qui-quadrado ou exato de Fisher (quando o Qui-quadrado foi considerado inadequado) para análise das variáveis categóricas e pelo teste t de Student ou

teste não paramétrico de Mann-Whitney (quando o teste t foi considerado inadequado) para análise de variáveis contínuas. A seguir, foi realizada a análise multivariada para quantificar a influência das variáveis intervenientes através do emprego do modelo matemático de regressão logística.⁶⁸

Foi considerado significativo na análise univariada o valor de $p \leq 0,25$. Para a análise multivariada foi considerado significativo o valor final de $p \leq 0,05$, com intervalo de confiança a 95%.⁶⁸

2 - Análise do tratamento – T1.

- As características clínicas e laboratoriais foram comparadas entre os grupos neurológico e não neurológico após o tratamento pelos testes do Qui-quadrado ou exato de Fisher (quando o Qui-quadrado foi considerado inadequado) para análise das variáveis categóricas e pelo teste t de Student ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney (quando o teste t foi considerado inadequado) para comparação de médias, nos casos de variáveis contínuas. Foi considerado significativo o valor de $p \leq 0,05$.⁶⁸

-A resposta ao tratamento foi avaliada por análise pareada dos pacientes, comparando-se o momento final (T1 - após o tratamento) com o momento inicial (T0 – sem tratamento) pelos testes de Mc Nemar para variáveis binárias e t-pareado para comparação das médias nos casos de variáveis contínuas. Foi considerado significativo o valor de $p \leq 0,05$.⁶⁸

As análises estatísticas foram realizadas através dos programas estatísticos:

- Epi Info, versão 6.04d, (CDC/OMS);
- Statistica versão 6, - Statsoft, 2004.

4.7. Aspectos Éticos

O Projeto de Pesquisa foi aprovado pela Câmara Departamental do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG em 12/06/2004. O protocolo de pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG em 18/08/2004 (parecer número ETIC 242/04) - Anexo A.

A pesquisa foi apresentada ao paciente e ao seu responsável no dia da consulta de seguimento do ambulatório de DTUI. Após leitura do texto pelo paciente seus familiares, a pesquisa foi explicada pelos médicos atendentes do ambulatório e discutida com os mesmos. Foi solicitado ao responsável ou ao paciente se maior de idade, a assinatura do termo de consentimento, nos casos em que houve interesse em participação do projeto (Anexo B).

5 - RESULTADOS

5.1 - O TEMPO ZERO

Participaram do T0 120 do total de 146 crianças e adolescentes, avaliadas entre março de 1996 a dezembro de 2003. Foram excluídos 26 pacientes: 6 que não retornaram ao ambulatório após solicitação dos exames iniciais, 5 que não tinham completado o protocolo de avaliação, 9 que apresentavam válvula de uretra posterior e 6 pacientes portadores de enurese monossintomática.

Trinta e nove pacientes eram do sexo masculino e 81 pacientes eram do sexo feminino

As principais causas de DTUI observadas no GN e GNN são relatadas na tabela 2.

Tabela 2 – Causas de disfunção do TUI

CAUSAS	GN		GNN	
	n	(%)	n	(%)
Mielomeningocele	65	79,2		
Agenesia sacral	5	06,0		
Miscelânea	12	14,6	4	10,5
RVU			13	34,2
Funcional			21	55,2
Total	82	100	38	100

TUI – trato urinário inferior; GN – Grupo neurológico; GNN – Grupo não neurológico;

RVU - refluxo vesicoureteral

5.1.1 Características clínicas

As características clínicas dos GN e GNN são listadas na tabela 3.

Tabela 3 – Características clínicas dos grupos no T0

PARÂMETRO	GN	GNN	p
Número pacientes	82	38	
Idade (anos) *	6,5 ± 4,7	8,6 ± 3,3	0,004
Sexo feminino n (%)	52 (63,4)	29(76,3)	0,232
Incontinência urinária n (%)	70 (88,0)	28 (73,6)	0,074
Constipação n (%)	76 (39,4)	37 (18,9)	0,005
Incontinência fecal n (%)	30 (22,3)	7 (10,2)	0,181
Infecção urinária n (%)	42 (51,0)	20 (52,6)	0,950
Bacteriúria assintomática n (%)	43 (52,4)	12 (31,5)	0,052
Refluxo vesicoureteral n (%)	19 (23,7)	12 (36,3)	0,0001
Cicatriz renal n (%)	26 (31,7)	12 (31,5)	0,843
Hipertensão arterial - n (%)	4 (04,9)	0	0,304

* Média, desvio padrão

GN – Grupo neurológico; GNN – Grupo não neurológico;

5.1.2 Características ultra-sonográficas

Todos os 120 pacientes apresentavam exame ultra-sonográfico dinâmico da micção à admissão, cujos resultados estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4 - Características da ultra-sonografia dinâmica dos grupos no T0

PARÂMETRO	GN	GNN	p
CCM *	168 ± 129	270,9 ± 119	<0,0001
CCM reduzida n (%)	47(57,3)	10 (26,3)	0,003
CCM aumentada n (%)	9 (10,9)	9 (23,7)	0,124
Resíduo urinário n (%)	61 (78,2)	13 (38,2)	<0,0001
CNI n (%)	48 (68,5)	15 (59,0)	0,124
Espessamento n (%)	32 (42,1)	7 (20,5)	0,049
Trabeculação n (%)	30 (39,4)	3 (08,8)	0,003

* Média, desvio padrão

GN – Grupo neurológico; GNN – Grupo não neurológico; CCM – capacidade cistométrica máxima; CNI – contração não inibida.

5.1.3 Características urodinâmicas

Noventa pacientes realizaram exame urodinâmico no T0: 64 do GN e 26 do GNN. As características urodinâmicas dos grupos são apresentadas na tabela 5.

Tabela 5 – Características urodinâmicas dos grupos no T0

PARÂMETROS	GN	GNN	p
PCCM *	30,8 ± 25,8	17,9 ± 11,7	0,008
CNI n (%)	42 (65,5)	18 (69,2)	0,943
PCNI *	44,6 ± 37,8	30,7 ± 32,1	0,223
Complacência (ml/cm H₂O) *	9,6 ± 12	19,5 ± 22,8	0,008
Complacência reduzida n (%)	53 (82,8)	12 (52,2)	0,009
Incoordenação VE n (%)	37(75,5)	9 (47,3)	0,052
Perda urinária no esforço n (%)	31 (64,5)	10 (45,4)	0,212

* Média, desvio padrão

GN – Grupo neurológico; GNN – Grupo não neurológico; PCCM – pressão na capacidade cistométrica máxima; CNI – contração não inibida; PCNI – pressão na contração não inibida; VE - vésico-esfincteriana.

5.1.4 Tratamento prévio

A tabela 6 mostra as características do tratamento clínico em cada grupo. Este tratamento tinha sido prescrito aos pacientes antes do início dos mesmos no ambulatório de DTUI do HC.

Quarenta e oito pacientes faziam uso de anticolinérgicos. Destes, 31 faziam uso de oxibutinina, 2 de propantelina e 1 de imipramina.

Setenta e três pacientes faziam uso de antibioticoterapia em dosagem profilática. Destes, 52 faziam uso de nitrofurantoína, 29 da associação sulfametoxazol-trimetoprina, e 2 de cefalosporina.

Treze pacientes faziam uso de medicamentos para controle da constipação. Destes, 5 faziam uso de lactulose, 3 de óleo mineral, 3 de leite de magnésia, 1 de tamarine e 1 de lactulose e tamarine.

No avaliação do T0, 3 pacientes tinham sido submetidos ao reimplante ureteral no GN e 2 no GNN. Os reimplantes foram realizados previamente ao início do seguimento no ambulatório de DTUI.

Tabela 6 – Tratamento clínico prévio dos grupos

VARIÁVEL	GN	GNN	p
Antibiótico profilático n (%)	53 (64,6)	19 (50,0)	0,186
Anticolinérgico n (%)	34 (41,9)	14 (36,8)	0,740
Laxante n (%)	13(16,0)	0	
CIL n (%)	36 (43,9)	3 (07,9)	0,0002

GN – Grupo neurológico; GNN – Grupo não neurológico; CIL – Cateterismo intermitente limpo

5.1.5 Associações entre características clínicas, ultra-sonográficas, urodinâmicas e de tratamento

No T0, 55 (43 GN, 12 GNN) crianças apresentavam bacteriúria assintomática. Destas, 25 faziam uso de CIL e 28 tinham constipação intestinal. Houve associação estatisticamente significativa entre bacteriúria assintomática e uso de CIL ($p = 0,009$) e bacteriúria assintomática e constipação intestinal ($p = 0,001$).

Sessenta e duas crianças apresentavam ITU de repetição. Destas, 20 (32%) tinham RVU.

O resíduo urinário esteve presente no total de 74 pacientes no T0. Não houve associação estatisticamente significativa entre presença de resíduo urinário e RVU ($p = 1$). No entanto houve associação entre resíduo urinário e ITU ($p = 0,023$).

No T0, 10 pacientes apresentaram pressão na CCM acima de 40 cm de H₂O, porém nenhum deles tinha RVU. A pressão média na CCM dos pacientes com RVU no GN foi de $22,8 \pm 23,4$ cm H₂O e nos sem RVU de $28,0 \pm 23,4$ cm H₂O ($p = 0,897$). A pressão média na CCM nos pacientes com RVU do GNN foi de $30,0 \pm 9,9$ cm H₂O e nos sem RVU de $17,7 \pm 12,4$ cm H₂O ($p = 0,173$).

5.2. FATORES DE RISCO PARA CICATRIZ RENAL NA DTUI NO T0

Foram avaliadas para pesquisa dos fatores de risco para a cicatriz renal, 120 crianças e adolescentes que participaram do T0 do presente estudo. Do total de pacientes estudados, 38 (31,6%), sendo 26 do GN e 12 do GNN, apresentaram cicatriz renal na avaliação inicial realizada no ambulatório de DTUI.

5.2.1. Avaliação das características clínicas

Entre as 38 crianças que apresentavam cicatriz renal, 31 (81,5%) eram do sexo feminino e 7 (18,5%) do sexo masculino. No presente estudo o sexo feminino mostrou-se como protetor e não como fator causal de cicatriz renal ($p = 0,042$; OR 0,35; IC 95% 0,12-0,98).

A idade média dos pacientes com cicatriz renal foi de $7,3 \pm 4,7$ anos variando de 1 a 18 anos e sem cicatriz renal foi $7,2 \pm 4,4$, variando de 1-19 anos ($p = 0,9$).

A cicatriz renal foi detectada em 26 (31,7%) pacientes do GN e em 12 (31,5%) pacientes do GNN, sem diferença estatística entre os grupos ($p = 0,843$).

Setenta e um por cento dos pacientes com cicatriz renal (27 crianças) apresentavam ITU e 42,7% (35) dos pacientes sem cicatriz renal apresentavam ITU. Houve diferença estatística em relação a estes pacientes, mostrando associação entre ITU e cicatriz renal ($p = 0,007$).

Quarenta e sete por cento dos pacientes com cicatriz renal (18 crianças) e 45,1% dos pacientes sem cicatriz renal (37 crianças) apresentavam bacteriúria assintomática, sem diferença estatística significativa ($p = 0,937$).

Trinta e um pacientes apresentavam RVU. Destes, 20 (64,5%) tinham cicatriz renal. Entre as 82 crianças sem RVU, apenas 15 (18,2%) apresentavam cicatriz renal. Em adição, 57% das crianças com lesão renal e 14% sem cicatriz renal tinham RVU. Houve associação entre RVU e cicatriz renal ($p < 0,0001$).

Onze pacientes apresentavam RVU bilateral. Destes 7 tinham cicatriz renal. O RVU bilateral não aumentou o risco para cicatriz renal neste estudo, quando comparado com pacientes com RVU unilateral ($p = 1,0$).

A constipação intestinal estava presente em 10 (27%) e em 27 (35,5%) dos pacientes com e sem cicatriz renal, respectivamente, sem diferença estatística entre os resultados ($p = 0,49$).

A tabela 7 lista mostra a avaliação das características clínicas para o risco de cicatriz renal.

Tabela 7 – Avaliação de variáveis clínicas para o risco de cicatriz renal pela análise univariada

PARÂMETRO	Cicatriz Presente n =38	Cicatriz Ausente n =82	p
Sexo feminino n (%)	31 (81,5)	50 (60,9)	0,042
Idade anos (média ± DP)	7,3 +_4,7	7,2 +- 4,4	0,9
Grupo neurológico n (%)	26 (68,4)	56 (68,2)	0,843
Infecção urinária n (%)	27 (71,0)	35 (42,7)	0,007
Bacteriúria assintomática n (%)	18 (47,3)	37 (45,1)	0,97
RVU n (%)	20 (57,1)	11 (14,1)	<0,0001
RVU Bilateral n (%)	7 (30,4)	4 (26,6)	1
Constipação n (%)	10 (27,0)	27 (35,5)	0,49

DP - desvio padrão; RVU – refluxo vesicoureteral

5.2.2. Avaliação de características ultra-sonográficas

De 38 pacientes apresentando cicatriz renal, 29 (76,3%) tinham CCM alterada para a idade (aumentada ou diminuída). Não se detectou diferença estatística entre os pacientes com CCM normal e os com CCM alterada (aumentada + diminuída) para a idade em relação à presença de cicatriz renal ($p = 0,581$). Porém, a CCM diminuída para a idade foi selecionada pela análise univariada como fator de risco para a formação de cicatriz ($p = 0,184$). De 38 pacientes com cicatriz renal, 20 crianças (52,6%) apresentavam a CCM diminuída para a idade, parâmetro presente em 31 (37,8%) crianças sem cicatriz renal. A CCM aumentada para idade não foi fator de risco para cicatriz renal ($p = 0,49$).

A parede vesical estava trabeculada em 41,9% (13) das crianças com cicatriz renal e em 25,6% (20) das crianças sem cicatriz renal. Na análise univariada houve associação estatística entre a presença de parede trabeculada e cicatriz renal ($p = 0,138$).

A parede vesical estava espessada em 50% (16) das crianças com cicatriz renal e em 29,4% (23) das crianças sem cicatriz renal. Houve associação estatística entre a presença de parede espessada e cicatriz renal ($p = 0,05$).

O resíduo pós miccional foi detectado em 25 (75,7%) e em 49 (62%) pacientes com e sem cicatriz renal, respectivamente. Pela análise univariada houve associação estatística entre a presença de resíduo urinário e cicatriz renal ($p = 0,237$).

A tabela 8 mostra a avaliação das características ultra-sonográficas para o risco de cicatriz renal (análise univariada).

Tabela 8 – Avaliação de características ultra-sonográficas para o risco de cicatriz renal pela análise univariada

PARÂMETRO	Cicatriz Presente n =38	Cicatriz Ausente n =82	p
CCMdiminuída por idade n (%)	20 (52,6)	31 (37,8)	0,184
CCM aumentada por idade n (%)	9 (23,7)	26 (31,7)	0,49
Trabeculação n (%)	13 (41,9)	20 (25,6)	0,138
Espessamento parede n (%)	16 (50,0)	23 (29,4)	0,050

DP - desvio padrão; CCM - capacidade cistométrica máxima

5.2.3. Avaliação das características urodinâmicas

A média da pressão na CCM foi $29,5 \pm 28$ cm H₂O e $25,9 \pm 20,8$ cm H₂O nos pacientes com e sem cicatriz renal respectivamente, sem diferença estatística entre os pacientes com e sem cicatriz renal ($p = 0,586$).

Do total de 120 pacientes estudados, apenas 14 pacientes apresentavam PCCM maior ou igual a 40 cm de H₂O. A PCCM nestes pacientes variou de 41 a 144cm H₂O, sendo que 1 paciente apresentou PCCM de 144, outro de 134 e os demais, PCCM abaixo de 63cmH₂O. Do total de 38 crianças com cicatriz renal, apenas 5 (13,1%) apresentavam PCCM elevada. Não houve associação estatística entre PCCM elevada e cicatriz renal ($p = 0,967$).

A CNI ocorreu em 14 (66,6%) e em 49 (66,6%) pacientes com e sem cicatriz renal, respectivamente. Não houve diferença estatística em relação aos grupos com e sem cicatriz

renal ($p = 0,812$). Também não houve associação estatística entre CNI seguidas de perda urinária e cicatriz renal ($p = 0,82$).

Dos pacientes com cicatriz renal, 28,6% (8 pacientes) apresentavam complacência vesical reduzida. Dos pacientes sem cicatriz renal, 23,7% (14 pacientes) também apresentavam a complacência vesical diminuída. Não houve associação estatística entre complacência reduzida e cicatriz renal ($p = 0,824$).

A incoordenação detrusor-esfincteriana foi detectada em 73,6% (14) dos pacientes com cicatriz renal e em 65,3% (32) dos pacientes sem cicatriz. Não houve diferença estatística em relação aos pacientes com e sem cicatriz renal ($p = 0,708$).

A tabela 9 lista mostra a avaliação das características urodinâmicas para o risco de cicatriz renal.

Tabela 9 – Avaliação de características urodinâmicas para o risco de cicatriz renal pela análise univariada

PARÂMETRO	Cicatriz Presente n =38	Cicatriz Ausente n =82	p
PCCM (média \pm DP)	29,5 \pm 28,0	25,9 \pm 20,8	0,586
PCCM >40 cm H ₂ O n (%)	5 (13,1)	9(10,9)	0,967
CNI n (%)	14 (66,6)	49 (66,6)	0,812
CNI com Perdas n (%)	13 (62,5)	35 (56,5)	0,820
Complacência reduzida n (%)	8 (28,6)	14 (23,7)	0,824
Incoordenação DE n (%)	14 (73,6)	32 (65,3)	0,708

DP = desvio padrão; PCCM = pressão na capacidade cistométrica máxima; CNI – contração não inibida;

DE – detrusor-esfincteriana

5.2.4. Análise multivariada dos fatores de risco para cicatriz renal

Os parâmetros listados na tabela 10 foram submetidos à análise multivariada por regressão logística para a pesquisa de fatores de risco para a formação de cicatriz renal.

Tabela 10 – Resultados da análise univariada das variáveis submetidas à análise multivariada para a pesquisa de fatores de risco para cicatriz renal

PARÂMETRO	Cicatriz Presente n =38	Cicatriz Ausente n =82	OR (IC 95%)	p
Sexo feminino n (%)	31 (81,5)	50 (60,9)	0,35 (0,12-0,98)	0,042
Resíduo urinário n (%)	25 (75,7)	49 (62,0)	1,91 (0,70-5,36)	0,237
CCM diminuída n (%)	20 (52,6)	31 (37,8)	1,28 (0,84-3,97)	0,184
Infecção urinária n (%)	27 (71,0)	35 (42,7)	3,30 (1,33-8,28)	0,007
RVU n (%)	20 (57,1)	11 (14,1)	8,12 (2,92- 23,14)	<0,0001
Trabeculação US n (%)	13 (41,9)	20 (25,6)	2,13 (0,81- 5,64)	0,138
Espessamento US n (%)	16 (50,0)	23 (29,4)	2,55 (0,99-6,62)	0,050

OR (IC 95%) – Odds ratio e intervalo de confiança a 95%; CCM – capacidade cistométrica máxima; RVU – refluxo vésido-ureteral; US – ultra-sonografia.

Ao ser realizada a análise multivariada, o RVU foi a única variável estatisticamente significativa como fator de risco para cicatriz renal ($p < 0,0001$). O espessamento vesical foi um fator de risco com significância estatística marginal ($p = 0,07$). Vide tabela 11.

Tabela 11 – Análise multivariada para a pesquisa de fatores de risco para cicatriz renal

VARIÁVEL	p
Resíduo urinário	0,457
Trabeculação US	0,403
Infecção urinária	0,25
CCM diminuída	0,133
Espessamento US	0,07
RVU	<0,0001

US – ultra-sonografia; CCM – capacidade cistométrica máxima; RVU – refluxo vesicoureteral

5.3. O TEMPO 1

Participaram do T1 113 crianças e adolescentes. Dos 120 pacientes iniciais, 3 pacientes foram excluídos por não retornarem ao ambulatório e 4 pacientes não haviam feito os exames laboratoriais, impossibilitando a análise sequencial das características estudadas.

Neste tempo do estudo, foi realizada análise pareada das características clínicas, urodinâmicas, ultra-sonográficas e de tratamento.

O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 3,4 anos \pm 2,4 (1-8) anos para o GN e de 3,1, \pm 2,2 (1-9) anos para o GNN. Trinta e seis pacientes eram do sexo masculino e 77 pacientes eram do sexo feminino

5.2.1. Características clínicas dos grupos

O GN apresentava 78 pacientes, com idade média de 10 \pm 5,3 (2 a 21) anos. O GNN apresentava 35 pacientes, com idade média de 11,9 \pm 3,7 (5 a 24) anos.

No GN 29 pacientes eram do sexo masculino e 49 do sexo feminino. No GNN 7 pacientes eram do sexo masculino e 28 pacientes eram do sexo feminino.

Cento e quatro pacientes apresentavam dados sobre incontinência urinária, presente em 48 (67,6%) pacientes do GN e em 14 (42,4%) pacientes do GNN. Houve diferenças estatísticas entre os grupos ($p = 0,026$). A incontinência urinária melhorou durante o seguimento, em relação ao T0, em 7% dos pacientes no GN ($p = 0,002$) e em 29,5% no GNN ($p = 0,009$).

Cento e onze pacientes (77 no GN e 34 no GNN) apresentavam dados sobre constipação intestinal, presente em 54 (70,1%) pacientes do GN e em 14 (41,2%) pacientes do GNN. Houve tendência para diferença estatística entre os grupos ($p = 0,07$). Detectou-se aumento significativo da constipação no T1 em relação ao T0 em ambos os grupos ($p < 0,0001$ no GN e $p = 0,007$ no GNN).

Cento e onze pacientes (77 no GN e 34 no GNN) apresentavam dados sobre incontinência fecal, que foi detectada em 41 (53,2%) pacientes do GN e em 9 (26,4%) do GNN. Houve diferença estatística entre os grupos ($p = 0,016$). No T1 houve aumento significativo da incontinência fecal no GN ($p < 0,0001$) e aumento marginal no GNN ($p = 0,073$) em relação ao T0.

A ITU recorrente ocorreu em 9 de 113 pacientes (7,9%). Oito pacientes (7%) apresentavam ITU recorrente no GN e 1 (2,8%) no GNN. Não houve diferenças estatísticas entre os grupos ($p = 0,269$). A diminuição da ITU durante o seguimento foi estatisticamente significativa em relação ao T0 em ambos os grupos ($p < 0,0001$ em ambos os grupos).

A bacteriúria assintomática ocorreu em 87 de 113 pacientes (76,9%), sendo 66 (84,6%) pacientes no GN e 21 (60%) no GNN. Houve diferenças estatísticas entre os grupos ($p = 0,008$). Ocorreu aumento significativo da bacteriúria assintomática em ambos os grupos, em relação ao T0 ($p < 0,0001$ no GN e $p = 0,0007$ no GNN).

Noventa e oito pacientes repetiram a UCM ou cistografia radioisotópica durante o seguimento. O RVU estava presente em 24 (24,4%) dos pacientes (18 no GN e 6 no GNN). Não houve diferenças estatísticas entre os grupos ($p = 0,952$). Ocorreu redução da incidência do RVU de 1,6% no GN e de 14,1% no GNN durante o seguimento. A diminuição do RVU não foi estatisticamente significativa em relação ao T0 ($p = 0,751$ no GN e $p = 0,133$ no GNN).

Nove cicatrizes renais (3 no GN e 6 no GNN) se formaram no seguimento, sendo 5 em pacientes com cicatrizes prévias (2 no GN e 3 no GNN) e 4 em pacientes previamente sem cicatriz renal (1 no GN e 3 no GNN).

Cento e dezenove pacientes apresentavam dados sobre hipertensão arterial, presente em 6 (4,9%) pacientes no GN e em nenhum no GNN. Não houve diferença estatisticamente significativa deste parâmetro do T1 em relação ao T0 no GN ($p = 0,617$).

As tabelas 12 e 13 mostram os resultados do T1 e a análise estatística das características clínicas em relação ao T0.

Tabela 12 - Características clínicas do seguimento e análise estatística pareada com o T0 em 78 pacientes (29M e 49F*) do GN.

PARÂMETRO	T0 - GN	T1 - GN	P***
idade (anos) **	6,5 ± 4,7	10 ± 5,3	
Incontinência urinária n (%)	59 (75,0)	48 (68,0)	0,002
Constipação n (%)	28 (36,0)	54 (70,0)	<0,0001
Incontinência fecal n (%)	16 (20,0)	41 (53,2)	<0,0001
ITU recorrente n (%)	40 (51,0)	8 (07,0%)	<0,0001
Bacteriúria n (%)	38 (49,0)	66 (84,6)	<0,0001
RVU n (%)	19 (23,7)	18 (25,3)	0,751
Hipertensão arterial	4 (4,9)	6 (04,9)	0,617

* M: masculino; F: feminino

** Média ± desvio padrão

***Qui quadrado de Mc Nenmar – p T1 vs T0

T0 – tempo 0; T1 – tempo 1; GN – grupo neurológico; ITU – infecção urinária; RVU – refluxo vesicoureteral.

Tabela 13 – Características clínicas do seguimento e análise estatística pareada com o T0 em 35 pacientes (7M e 28F*) do GNN.

PARÂMETRO	T0 - GNN	T1 - GNN	P***
idade (anos) **	8,6 ± 3,3	11,9 ± 3,7	
Incontinência urinária n (%)	25 (71,0)	14(42,4)	0,009
Constipação n (%)	5 (14,0)	14 (41,2)	0,007
Incontinência fecal n (%)	3 (08,5)	9 (26,4)	0,073
ITU recorrente n (%)	17 (48,5)	1 (02,8)	<0,0001
Bacteriúria n (%)	11 (31,4)	21 (60,0)	0,007
RVU n (%)	12 (36,3)	6 (22,2)	0,133
Hipertensão arterial	0	0	

* M: masculino; F: feminino

** Média ± desvio padrão

***Qui quadrado de Mc Nenmar – p T1 vs T0

T0 – tempo 0; T1 – tempo 1; GNN – grupo não neurológico; ITU – infecção urinária; RVU – refluxo vesicoureteral

5.2.2 - Características ultra-sonográfica dos grupos

Cento e seis pacientes tinham dados sobre resíduo urinário. Sessenta e um (82,4%) pacientes apresentavam resíduo urinário no GN e 13 (40,6%) no GNN. Houve diferença estatística entre os grupos ($p < 0,0001$). A medida do volume médio do resíduo pós miccional foi de $47,5 \pm 52,5$ ml (0 a 229ml) no GN e de $25,0 \pm 29,8$ (0 a 98ml) no GNN. Após o CIL ou segunda ou terceira micção, conforme indicado individualmente, todos os pacientes apresentaram ausência de resíduo urinário.

Em relação ao T0, a frequência do resíduo urinário não teve aumento estatisticamente significativo no T1 em ambos os grupos ($p = 0,386$ no GN e $p = 0,751$ no GNN).

Cento e seis pacientes apresentavam medida da CCM no exame ultra-sonográfico: 73 do GN e 33 do GNN. A CCM ajustada para idade estava reduzida em 38,4% dos pacientes do GN e em 8,5% do GNN, com diferença estatística entre os grupos ($p = 0,008$). Houve diminuição significativa da frequência de capacidade vesical reduzida para a idade durante o seguimento apenas no GNN ($p = 0,045$).

Noventa e oito pacientes tinham dados sobre a presença de CNI no exame ultra-sonográfico. Trinta e sete pacientes (54,4%) apresentavam CNI no GN e 10 (33,3%) no GNN. Não houve diferença estatística entre os grupos ($p = 0,088$). Não houve diminuição significativa da incidência de CNI durante o seguimento em ambos os grupos ($p = 0,06$ no GN e $p = 0,13$ no GNN).

Cento e oito pacientes apresentavam dados sobre a parede vesical no exame ultra-sonográfico. Vinte e oito pacientes (37,3%) tinham a parede espessada no GN e 4 (12,1%) no GNN. Houve diferenças estatísticas entre os grupos: $p = 0,015$. Na análise pareada, as variações do espessamento da parede vesical durante o seguimento não apresentaram diferença estatística em ambos os grupos ($p = 0,789$ no GN e $p = 1$ no GNN). Tabelas 14 e 15.

Tabela 14 - Características ultra-sonográficas do seguimento e análise estatística pareada com o T0 no GN.

PARÂMETRO	T0	T1	p*
CNI n (%)	44 (56,0)	37 (54,4)	0,300
Espessamento vesical n (%)	30 (38,4)	28 (37,3)	0,789
CCM reduzida por idade n (%)	42(53,8)	28 (38,4)	0,391

T0 – tempo 0; T1 – tempo 1; GN – grupo neurológico; CNI – contração não inibida; CCM – capacidade cistométrica máxima

*Qui quadrado de Mc Nemmar – p T1 versus T0

Tabela 15 - Características ultra-sonográficas do seguimento e análise estatística pareada com o T0 no GNN.

PARÂMETRO	T0	T1	P*
CNI n (%)	13 (37)	10 (33,3)	0,130
Espessamento vesical n (%)	7 (20,5)	4 (12,1)	1,000
CCM reduzida por idade n (%)	10 (26,3)	3 (8,5)	0,045

T0 – tempo 0; T1 – tempo 1; GNN – grupo não neurológico CNI – contração não inibida; CCM – capacidade cistométrica máxima.

* Qui quadrado de Mc Nemmar

5.2.3 - Características urodinâmicas dos grupos

No T1, apenas 38 pacientes tinham sido submetidos a um segundo estudo urodinâmico: 30 do GN e 8 do GNN. Devido ao pequeno número de exames realizados no GNN, não foi realizada comparação dos dados entre os períodos.

Vinte e nove pacientes apresentavam medida da PCCM na urodinâmica: 24 do GN e 5 do GNN. No GN, a PCCM média foi de $28,5 \pm 25,5$ (0 a 127) cm H₂O e no GNN de $11,8 \pm 6$ (0 a 50) cm H₂O. Durante o seguimento houve melhora estatisticamente significativa no GN (p = 0,004).

No T1, a média da pressão na CCM nos pacientes com cicatriz renal foi de $26,4 \pm 25$ (4 à 90) cm H₂O e nos pacientes sem cicatriz renal de $25,5 \pm 22$ (0 à 127) cm H₂O. A PCCM maior do que 40cm de H₂O, ocorreu em apenas 1 paciente com cicatriz renal. A PCCM não foi um fator de risco para cicatriz renal durante o período do estudo (p = 0,466).

A complacência vesical foi avaliada no estudo urodinâmico em 35 pacientes (27 do GN e 8 do GNN). Nove pacientes (33,3%) apresentavam complacência diminuída no GN e 5 (62,5%) no GNN. Não houve melhora da complacência no T1 em relação ao T0 no GN ($p = 0,342$).

Apenas 25 pacientes (19 no GN e 6 no GNN) apresentavam dados sobre a presença de incoordenação ou dissinergia véscico-esfincteriana no T1. Doze pacientes (63,1%) do GN e 4 (66,6%) do GNN apresentavam incoordenação ou dissinergia véscico-esfincteriana, sem diferença estatística no GN em relação ao T0 ($p = 1$).

Trinta pacientes apresentavam relato na urodinâmica de perdas urinárias ao esforço, sendo que 16 (72,7%) pacientes no GN e nenhum (0%) no GNN tinham perdas. A melhora no T1 não foi estatisticamente significativa em relação ao T0 no GN ($p = 1$).

As principais características urodinâmicas do GN no T1 são listadas na tabela 16.

Tabela 16 – Características urodinâmicas do seguimento e análise estatística pareada com o T0 no GN.

PARÂMETRO	T0	T1	p
PCCM*	30,8 ± 25,8	28,5 ± 25,5	0,004**
PCNI*	44,6 ± 37,8	27,5 ± 33,3	0,567**
Complacência reduzida n (%)	9 (33,3)	9 (33,3)	0,342***
Dissinergia VE n (%)	10(52,6)	12 (63,1)	1,000***
Perda esforço n (%)	9 (53,3)	16 (72,7)	1,000***

GN – grupo neurológico T0 – tempo 0; T1 – tempo 1; PCCM – pressão na capacidade cistométrica máxima PCNI – pressão na contração não inibida; VE – véscico-esfincteriana.

* Média ± desvio padrão

** Teste pareado de Wilcoxon

*** Qui quadrado de Mc Nemar

5.2. 4 – O tratamento do ambulatório de DTUI

Vinte e três pacientes (17 do GN e 6 do GNN) faziam uso de antibioticoterapia profilática durante o seguimento. Destes, 13 pacientes faziam uso de nitrofurantoína, 9 da associação sulfametoxazol-trimetoprina, e 1 de cefalosporina. Não houve diferença estatística em

relação aos grupos ($p = 0,613$). Houve redução no uso de profilático no GN ($p = 0,00003$) e no GNN ($p = 0,003$) em relação ao T0.

Cinquenta e um pacientes (43 do GN e 8 do GNN) faziam uso de anticolinérgicos. Destes, 48 faziam uso de oxibutinina, 1 de propantelina e 1 de imipramina, 1 tolterodina. Houve diferença estatística em relação aos grupos ($p = 0,002$). Houve aumento estatisticamente significativo no uso de anticolinérgico no GN ($p = 0,03$) e não significativo no GNN ($p = 0,331$), em relação ao T0.

Dezessete pacientes (13 do GN e 4 do GNN) faziam uso de medicamentos para controle da constipação. Destes, 6 faziam uso de lactulose, 3 de óleo mineral, 6 de leite de magnésia, 2 de medicamentos não especificados. Não houve diferença estatística entre os grupos ($p = 0,644$) e entre T1 e o T0, quanto ao uso de laxantes ($p = 0,789$ no GN e $p = 0,133$ no GNN).

Cinquenta e um pacientes (49 do GN e 2 do GNN) faziam uso de cateterismo intermitente. Houve diferenças estatísticas entre os grupos ($p < 0,0001$). Houve aumento significativo no uso de CIL no GN ($p < 0,0001$) e diminuição no GNN ($p < 0,0001$) em relação ao T0. Tabelas 17 e 18.

Tabela 17 – Características do tratamento clínico do seguimento e análise estatística pareada com o T0 no GN.

VARIÁVEL	T0	T1	P*
Profilático n (%)	44 (56,0)	17 (21,8)	<0,0001
Anticolinérgico n (%)	28 (36,0)	43 (56,5)	0,03
Laxante n (%)	12(15,3)	13 (16,8)	0,789
CIL n (%)	30 (38,0)	49 (65,3)	<0,0001

GN – grupo neurológico T0 – tempo 0; T1 – tempo 1; CIL – cateterismo intermitente limpo.

Qui-quadrado de Mc Nemar

Tabela 18 – Características do tratamento clínico do seguimento e análise estatística pareada com o T0 no GNN.

VARIÁVEL	T0	T1	p *
Profilático n (%)	17 (48,6)	6 (17,1)	0,003
Anticolinérgico n (%)	13 (37,0)	8 (23,5)	0,331
Laxante n (%)	0	4 (11,4)	0,133
CIL n (%)	3 (07,9)	2 (5,88)	<0,0001

GN – grupo neurológico T0 – tempo 0; T1 – tempo 1; CIL – cateterismo intermitente limpo.

* Qui-quadrado de Mc Nemar

Ao final do T1, 18 pacientes do GN e 5 do GNN tinham sido submetidos à cirurgia. No GN, 9 pacientes tinham sido submetidos à ampliação vesical e 9 à vesicostomia cutânea. No GNN, apenas 1 paciente foi submetido à ampliação vesical. Dois pacientes foram submetidos à vesicostomia cutânea e 2 ao reimplante ureteral, os últimos devido a obstrução ureteral secundária a reimplantes realizados previamente a entrada destes pacientes no ambulatório de DTUI.

5.1.5 Associações entre características clínicas, ultra-sonográficas, urodinâmicas e de tratamento

A bacteriúria assintomática ocorreu em 46 (90,1%) dos 51 pacientes em uso de CIL e em 38 (65,5%) de 58 pacientes que não faziam uso de CIL no T1, com diferença estatística significativa entre os pacientes com e sem uso do CIL ($p = 0,004$).

Sessenta e oito pacientes (GN 54 e 14 GNN) apresentavam constipação no T1, destes, 57 tinham bacteriúria assintomática. De 43 pacientes sem constipação, 28 apresentavam bacteriúria assintomática. Houve associação estatisticamente significativa entre constipação e bacteriúria assintomática ($p = 0,04$).

A ITU de repetição ocorreu no total de 9 crianças (8 GN e 1 GNN) Destas, 5 (55,5%) tinham RVU. Por outro lado, o RVU ocorreu em 24 crianças (18 GN e 6 GNN) e 5 (20,8%) destas apresentavam ITU recorrente. A associação estatística entre ITU recorrente e RVU foi significativa ($p = 0,03$).

No T1, a média da pressão na CCM nos pacientes com RVU foi de $22,8 \pm 23,3$ cm H₂O. Nos sem RVU foi de $28 \pm 23,3$ (p = 0,89).

No T1, 35 (25 do GN e 10 do GNN) de 113 pacientes apresentavam cicatriz renal. Não houve diferenças estatísticas entre os grupos (p = 0,88).

A cicatriz renal apresentou associação estatisticamente significativa com o RVU e com ITU no T1 (p < 0,0001 e p = 0,003, respectivamente).

De 5 pacientes apresentando RVU bilateral (2 GN e 3 GNN), 4 tinham cicatriz renal (1 GN e 3 GNN). O pequeno número de pacientes com RVU bilateral não permitiu a análise estatística para avaliação da associação com cicatriz renal.

Não houve associação entre bacteriúria assintomática e cicatriz renal (p=1).

Houve associação estatística entre HAS e cicatriz renal no GN durante o seguimento (p=0,005).

6. DISCUSSÃO

Este estudo analisou 120 crianças e adolescentes (82 do GN e 38 do GNN) com DTUI no T0, quando os primeiros exames foram realizados e os pacientes ainda estavam sem tratamento conduzido pela equipe do ambulatório de DTUI do HC-UFMG. Foram avaliadas as características clínicas, urodinâmicas, ultrassonográficas e de tratamento dos pacientes e as possíveis diferenças entre a DTUI de causa neurológica e funcional (GN *vs* GNN).

Ainda no T0, as 120 crianças com DTUI foram avaliadas como um grupo único (GN + GNN) para a pesquisa dos fatores de risco para lesão renal, independente da causa de DTUI (se funcional ou neurológica).

Após o período de seguimento médio de $3 \pm 2,4$ anos, 113 dos 120 pacientes participantes do T0 foram reavaliados no T1. As características de cada paciente dos 2 grupos foram comparadas com aquelas apresentadas no início do seguimento (GN-T0 *vs* GN-T1 e GNN-T0 *vs* GNN-T1).

No T1 foi analisada a evolução dos pacientes enquanto em tratamento no ambulatório, permitindo uma análise crítica dos resultados. O tratamento da DTUI necessita ser precoce e agressivo para a preservação do TUS e se baseia na busca da instituição de parâmetros normais do trato urinário inferior, no controle da ITU e da constipação. Procura-se a restauração da função de armazenamento vesical com capacidade adequada, sem contrações involuntárias do detrusor e com níveis pressóricos intra-vesicais normais. A micção deve ser coordenada com o mecanismo esfinteriano, resultando em esvaziamento vesical completo. Tais objetivos visam manter a continência urinária e preservar a função renal.⁴⁷

Os agentes antimuscarínicos e o CIL são as principais ferramentas para o controle clínico da DTUI. A oxibutinina tem sido o anticolinérgico de primeira escolha em crianças devido aos efeitos clínicos favoráveis, aos escassos efeitos colaterais e ao baixo custo.^{5,69} O CIL é empregado em crianças que apresentam resíduo pós miccional ou que persistem com dificuldades de esvaziamento vesical, apesar da instituição de mudanças comportamentais como micção de hora marcada e de 2 ou 3 tempos.⁶ A cirurgia, principalmente ampliações

vesicais e vesicostomias, tem papel na preservação do TUS e aquisição da continência urinária, quando o tratamento clínico não é suficiente para alcançar estes objetivos.^{5,15}

A quimioprofilaxia é indicada na prevenção da ITU, sendo empregada em crianças com ITU recorrente ou que apresentem RVU. Os laxativos e propulsores intestinais, assim como o aumento do aporte hídrico e dieta rica em fibras são administrados para o controle da constipação. A mudança dos hábitos evacuatórios com ênfase em postura adequada e horário regular são medidas coadjuvantes de importância fundamental no manejo da constipação intestinal.^{42,69}

A incontinência urinária e a ITU recorrente representaram queixas frequentes e foram as principais causas de encaminhamento das crianças para o ambulatório de DTUI no presente estudo. A incontinência urinária ocorreu em 88% dos pacientes do GN e em 73,6% dos pacientes do GNN e a ITU recorrente em cerca de 50% de ambos os grupos, ao iniciarem o controle ambulatorial. Estes dados coincidem com a literatura.^{18,69} De fato, perda urinária e ITU de repetição são as principais razões de referenciamento das crianças com DTUI aos serviços especializados.^{18,69} Enquanto a incontinência urinária é a principal preocupação dos pacientes e familiares, a ITU recorrente é uma forte razão para o encaminhamento dos pacientes com DTUI pelos profissionais de saúde.

Por volta dos 5 a 6 anos de idade, a maioria das crianças já apresenta pleno controle e entendimento das circunstâncias sociais da micção.²⁸ Na faixa etária em que as crianças do presente estudo foram encaminhadas (idade média de $6,5 \pm 4,7$ anos no GN e $8,5 \pm 3,3$ no GNN), a aquisição da continência urinária é uma necessidade social e como tal, fonte de desejo e estresse para as crianças e seus familiares, justificando o encaminhamento para a clínica especializada. A perda urinária em crianças é responsável por graves conseqüências psicológicas como baixa da auto-estima, queda do rendimento escolar e isolamento social. Em estudo realizado por Hellstrom e cols (1987), a incontinência urinária foi considerada o 3º fator mais estressante para as crianças, atrás apenas do falecimento dos pais e da perda da visão.⁷⁰

Com o tratamento empregado durante o período de seguimento, houve melhora estatisticamente significativa da incontinência urinária em ambos os grupos do presente estudo. Apesar da melhora observada, 68% dos pacientes do GN ainda apresentavam incontinência urinária no final do seguimento. No entanto, foram considerados continentes

os pacientes que não apresentavam nenhuma perda urinária em qualquer período de tempo. O presente estudo não considerou a melhora da incontinência urinária, como redução da perda urinária diurna e ou noturna. Na prática clínica, observou-se que a maioria das crianças, apesar de manter perdas urinárias, apresentou redução da frequência e do volume destas perdas durante o seguimento, embora esta redução não tenha sido adequadamente quantificada.

A ITU de caráter recidivante e febril tem conhecido potencial para causar lesão permanente do TUS, ^{55,56} sendo por este motivo uma das principais causas de encaminhamento para propedêutica e tratamento especializado.

Ressalta-se o fato do diagnóstico da DTUI não ter sido estabelecido precocemente e nem ter sido causa de encaminhamento ao ambulatório especializado pelos profissionais responsáveis pelo atendimento primário ao paciente. Alterações dos hábitos urinários, que devem ser colhidos pela anamnese dirigida, não foram detectadas previamente. Ao se avaliar crianças com ITU, o diagnóstico de DTUI deve ser suscitado. A anamnese dirigida para a história do hábito miccional auxilia o diagnóstico precoce de DTUI. Deve-se questionar sobre a presença de urgência, frequência miccional, manobras de contenção urinária e perdas urinárias durante o dia, além de padrões anormais do jato urinário e da necessidade de manobras para a promoção da micção. Frequentemente os pais não relatam estes comportamentos, atribuindo-os à normalidade e justificando-os com frases como: “a criança brinca muito e esquece de ir ao banheiro”, ou “vai muito ao banheiro porque a bexiga é pequena”, entre outras. ⁷¹ A pesquisa da presença de constipação, encoprese e perda fecal são igualmente importantes, devido à associação destes aos distúrbios miccionais.

Possivelmente, devido ao fato da DTUI não ter sido suscitada, as crianças do presente estudo foram encaminhadas tardiamente para o atendimento especializado. A idade tardia de encaminhamento e a demora do diagnóstico e do início do tratamento apropriado podem ter contribuído para o desenvolvimento da cicatriz renal, presente em 31% dos pacientes na avaliação inicial. A cicatriz renal ocorre precocemente nos pacientes susceptíveis, frente a estímulos lesivos. Após uma infecção urinária, os lactentes têm maior risco de desenvolverem cicatriz do que as crianças maiores. ⁵⁷ O atraso no tratamento da ITU é um dos principais determinantes da formação de cicatriz renal nestes pacientes. ⁵⁵ Estudos

mostraram que nas crianças com DTUI de causa neurológica e dissinergia detrusor-esfincteriana sem tratamento adequado, a lesão renal ocorreu nos primeiros 3 anos de vida.^{7,33}

A idade média das crianças com cicatriz renal no presente estudo foi de $7,3 \pm 4,7$ anos. Não houve diferença estatística em relação à idade dos pacientes com e sem cicatriz renal, o que sugere que aquelas que tinham o TUS lesado apresentavam mais susceptibilidade para a ocorrência desta lesão. Ao serem avaliadas pela primeira vez, estas crianças já apresentavam lesão renal e desta forma não foi possível determinar a idade de ocorrência da cicatriz nestes pacientes.

O encaminhamento tardio dos pacientes com DTUI poderia ainda denotar dificuldades de acesso à clínica especialista. No entanto, a dificuldade de acesso ao ambulatório de DTUI do HC-UFMG não é considerada uma razão importante. Os pacientes são agendados quando são encaminhados. As crianças do interior do estado são trazidas, na maioria das vezes, pelo serviço de ambulância das próprias prefeituras, sendo que as dificuldades de locomoção em decorrência de longas distâncias ou por deformidades físicas não constituem empecilhos ao atendimento, em geral.

Atualmente, a maioria das crianças nascidas com mielomeningocele tem diagnóstico intra-útero, realizado pela ultra-sonografia. Ao nascimento, a lesão é óbvia e estes pacientes recebem cuidados intensivos do neonatologista e do neurocirurgião, sendo posteriormente encaminhados para o acompanhamento ortopédico. Embora muitos pacientes apresentem retenção urinária logo ao nascimento, não é raro que o trato urinário seja negligenciado e que as crianças não sejam encaminhadas para a avaliação nefro-urológica, até que desenvolvam infecções urinárias ou que a incontinência urinária se torne um inconveniente social.

O tratamento de início tardio não é tão efetivo na condução da DTUI quanto o tratamento de início precoce. Retardar o tratamento pode resultar em alterações anatômicas na bexiga, muitas vezes irreversíveis, que são responsáveis pela resposta insatisfatória ao tratamento clínico.¹⁰ A necessidade de intervenções cirúrgicas para aquisição de continência urinária e controle do RVU associado à ITU recorrente aumenta consideravelmente com o tratamento tardio.⁸

É interessante ressaltar que no presente estudo, a idade média de encaminhamento dos pacientes do GNN foi estatisticamente mais alta do que a dos pacientes do GN e não houve nenhum paciente do GNN encaminhado antes dos 2 anos de idade. Enquanto no paciente com lesão neurológica os sintomas de bexiga neurogênica podem se manifestar nas primeiras semanas de vida, a DTUI de causa funcional resulta de imaturidade do controle neurológico sobre o TUI e de hábitos miccionais impróprios e bizarros, que são adquiridos na época do treinamento esfinteriano.^{42,69} Por volta de 1 ano de idade, a percepção da ocorrência da diurese se inicia e aos 2 anos de idade, o controle voluntário da micção começa a ser adquirido.²⁸ Não seria esperado que crianças com DTUI de causa funcional desenvolvessem o quadro clínico antes da idade prevista para o treinamento esfinteriano.

Como a maioria dos trabalhos que estudam DTUI,^{6,10,18,37,72} a casuística do presente estudo foi composta principalmente por pacientes do sexo feminino: 1,7:1 no GN e 3,2:1 no GNN.

O sexo feminino não foi um fator de risco para a formação de cicatriz renal nos pacientes do presente estudo. Entre 38 crianças com cicatriz renal, 31 (81%) eram do sexo feminino. O sexo feminino tem sido apontado na literatura como um fator de risco para a cicatriz renal. Ao estudar crianças com mielodisplasia, Teichman e cols (1994) identificaram o sexo feminino como um dos fatores predisponentes para a deterioração do TUS, com alta significância estatística ($p < 0,001$).¹⁷ Embora pareça haver associação do sexo à formação de cicatriz renal, a predominância do sexo feminino nas casuísticas estudadas pode ser um fator de confusão, uma vez que o sexo feminino pode se associar à DTUI e não à formação de cicatriz renal. A avaliação de um grupo de pacientes com DTUI e distribuição homogênea dos sexos poderia clarear esta questão. A favor desta suposição está o estudo de Ditchfield e cols (2004) que detectaram cicatrizes renais em 196 crianças após a primeira ITU. Após análise da cicatriz renal ajustada por faixas etárias, não havia associação entre cicatriz e sexo.⁶⁵ De fato, durante o seguimento, a formação de nova cicatriz renal ocorreu em ambos os sexos, com discreta predominância no sexo masculino (54,5% dos casos), embora o pequeno número de pacientes não permitisse conclusões de ordem estatística.

Vários estudos da literatura relatam a associação entre ITU recorrente e DTUI.^{71,73} A ausência de tratamento da DTUI é uma das causas importantes de ITU de repetição.⁴⁷ No T0 do presente estudo, a ITU ocorreu em cerca de 50% dos pacientes de ambos os grupos.

Com o seguimento, a frequência de ITU diminuiu consideravelmente e apenas 7% do GN e 2,8% do GNN apresentaram ITU recorrente, reforçando a importância do tratamento da DTUI na prevenção da ITU recorrente.

Durante o seguimento houve redução estatisticamente significativa no uso de profiláticos, de 34% no GN e 31,5% no GNN. Todos os pacientes em regime de CIL e muitas crianças com o diagnóstico de bexiga neuropática estavam em uso de antibioticoterapia profilática, no início do seguimento. A medicação foi suspensa nestes pacientes, sendo o uso de quimioprofilaxia restrito aos pacientes com ITU recorrente e para a profilaxia da ITU na vigência de RVU, nos primeiros anos de vida. A redução do uso de quimioprofilaxia e concomitante redução da taxa de ITU no presente estudo sugerem que o controle da ITU nos pacientes com DTUI tem sido efetivo. Estes dados reforçam que o controle da ITU associada à DTUI não consiste primordialmente no uso de quimioprofiláticos, mas principalmente na mudança de hábitos miccionais, restaurando a dinâmica normal da micção. Segundo Allen (2003), com a experiência adquirida em tratar as disfunções vesicais, as infecções urinárias se tornam progressivamente mais raras.¹⁵

A ITU recorrente ocorreu em 71% das crianças com cicatriz renal e 1,6 vez mais em crianças com cicatriz renal do que em crianças sem cicatrizes, no T0. Embora pela análise estatística univariada a presença de ITU recorrente tenha sido um fator de risco para a formação de cicatriz renal ($p = 0,007$), este resultado não se confirmou na análise estatística multivariada ($p = 0,2$) no T0. No T1, apesar do pequeno número de pacientes com ITU recorrente, esta, da mesma maneira, foi um fator de risco para a formação de cicatriz renal na análise univariada, perdendo o seu poder estatístico na análise multivariada final.

Classicamente as infecções urinárias, sobretudo as pielonefrites, são reconhecidas como causa potencial de cicatriz renal permanente e doença renal crônica.^{54,56,57} A infecção do parênquima renal desencadeia respostas imunológica e humoral resultando em infiltração inflamatória tecidual. A resposta inflamatória pode acarretar substituição do parênquima renal por colágeno com futura fibrose e formação de cicatriz renal.⁵⁸ O diagnóstico precoce da ITU e o tratamento imediato são medidas importantes para a preservação da função renal. A resposta inflamatória aguda pode ser minimizada se o tratamento antibacteriano for iniciado precocemente.^{54,55} Embora não tenha se configurado como fator de risco para a formação de cicatriz renal no presente estudo, os estudos citados na literatura apontam a

ITU como um fator predisponente para a lesão do TUS e reforçam a importância do seu diagnóstico e tratamento precoce para a preservação do TUS.^{54,56,57}

A bacteriúria assintomática esteve presente em 52% das crianças do GN e em 31,5% das crianças do GNN no T0 e aumentou consideravelmente no decorrer do seguimento, estando presente em 84,5% dos pacientes do GN e 60% do GNN. A presença de bacteriúria assintomática no T1 associou-se significativamente ao uso do CIL e à presença de constipação intestinal. Do total de 51 pacientes fazendo uso de CIL, 46 apresentavam bacteriúria assintomática e do total de 68 pacientes apresentando constipação, 57 apresentavam bacteriúria assintomática.

Trabalhos ressaltam a alta prevalência da bacteriúria assintomática no uso do CIL.^{40,74} Apesar disto, o tratamento da bacteriúria assintomática com antibióticos não é recomendado, uma vez que as bactérias retornam ao trato urinário após o término do curso de antibioticoterapia. O tratamento da bacteriúria assintomática com antibióticos envolve o risco de seleção da flora com a ocorrência de processos infecciosos por bactérias invasivas.^{74,75} É interessante notar que em crianças com bacteriúria assintomática, a ITU sintomática é causada por outras bactérias que não a causadora da bacteriúria assintomática.⁷⁴

Apesar do aumento da bacteriúria assintomática e da redução do uso de quimioprolifáticos no presente estudo, não houve aumento da incidência de ITU sintomática, como citado previamente. A bacteriúria assintomática também não se associou à formação de cicatriz renal, nem no T0, nem no período de seguimento ($p = 0,97$). Desta forma, os resultados aqui apresentados reforçam as evidências do caráter benigno da bacteriúria assintomática e da ausência de indicações de tratamento desta condição.

A relação entre DTUI, ITU e RVU não é casual. Pacientes com DTUI apresentam RVU em 20 a 50% dos casos.^{15,47,51} No presente estudo, o RVU foi encontrado em 1/4 do total de pacientes no T0, predominantemente nas crianças e adolescentes com DTUI de causa funcional, na proporção de 3:2 em relação ao GN. Aproximadamente 1/3 das crianças com ITU recorrente apresentava RVU no T0.

Com o seguimento, houve cura em 14,1% dos casos de RVU no GNN, enquanto que no GN, a frequência do RVU se manteve estável, com taxa de 24%, previamente detectada no T0. Embora sem melhora significativa durante o seguimento, a frequência de RVU no GN

se encontrava dentro das taxas citadas na literatura.^{8,39} Wu e cols (1997) estudaram 2 grupos de pacientes com mielomeningocele, cujos tratamentos foram iniciados após os 4 anos de idade no 1º grupo e no primeiro ano de vida, no 2º grupo. Os autores detectaram uma tendência a maior persistência do RVU nos pacientes com início tardio do tratamento.⁸ Portanto, é provável que o início tardio do tratamento nos pacientes do presente estudo tenha tido uma influência importante nos resultados, contribuindo para a não resolução do RVU no GN.

O RVU é um fator de risco para a formação de cicatriz do TUS principalmente associado à DTUI.^{15,49,76} O Estudo Internacional do Refluxo em Crianças (2003) observou que 16% de 155 crianças com RVU grau III e IV e parênquima renal previamente normal desenvolveram cicatriz renal em 5 anos de seguimento.⁷⁷ Em estudo realizado por Soygur e cols (1999), a lesão renal ocorreu em 25% dos pacientes ‘com DTUI e RVU unilateral e em 55% dos pacientes com DTUI e RVU bilateral, todos sem ITU.⁷⁸ Na presente casuística, a incidência de cicatriz renal foi mais alta, ocorrendo em 64% dos pacientes com RVU unilateral e em 63% dos pacientes com RVU bilateral, resultado que pode ter sido influenciado pelo encaminhamento tardio dos pacientes ao ambulatório e ausência de tratamento e controle adequados da DTUI.

O RVU foi o mais importante fator de risco para a formação de cicatriz renal no T0 do presente estudo ($p < 0,0001$) e teve frequência 4 vezes maior nas crianças com cicatriz renal do que crianças com o TUS normal. Apesar do tratamento, o RVU ainda permaneceu um fator de risco para a formação de cicatriz renal no T1: 4 cicatrizes se formaram em pacientes com rins previamente normais, sendo que 3 destes pacientes tinham RVU. Ao analisar pacientes com RVU, Mc Loren e cols (1990) notaram que novas cicatrizes renais se formaram durante o seguimento. Os seus pacientes não apresentavam história clara de ITU e todos estavam em uso de quimioprofilaxia.⁷⁹ Teichman e cols (1994) estudaram pacientes com mielodisplasia. Assim como no presente estudo, o RVU foi o principal fator de risco para a formação da cicatriz renal.¹⁷ No T1, 5 pacientes apresentavam RVU bilateral. Destes, 4 tinham cicatriz renal. Devido ao pequeno número de pacientes com RVU bilateral, a análise estatística para avaliação de associação entre RVU bilateral e cicatriz renal não foi possível no presente estudo. No entanto, é possível que a cicatriz renal esteja associada à presença do RVU bilateral. No estudo realizado por Miranda e cols

(1997), a cicatriz renal ocorreu em 1/3 dos pacientes com RVU e DTUI. O risco de lesão renal foi significativamente maior em pacientes com refluxo bilateral.⁷⁶

Embora as características ultrassonográficas e urodinâmicas no T0 (tabelas 4 e 5 respectivamente), possam sugerir que o GN está exposto a risco maior de desenvolvimento de RVU, o RVU foi encontrado em proporção significativamente maior no GNN (2:3). No presente estudo, a maior incidência de RVU no GNN pode ser interpretada a partir da associação de RVU e DTUI, claramente relatada na literatura. Aspectos sobre a causa do RVU têm sido largamente debatidos. O RVU congênito ou primário é causado por um trajeto curto do ureter intra-mural ou submucoso ou por alteração no tamanho ou configuração do orifício ureteral. O alongamento do túnel ureteral resulta em cura do RVU. A resolução espontânea do RVU congênito sugere como causa uma imaturidade do desenvolvimento do TUI.³⁷ Ao estudar 80 pacientes encaminhados devido à presença de RVU, Soygur e cols (1999) encontraram 14 pacientes com RVU grau I-III sem associação com DTUI. Em todos eles o RVU cessou espontaneamente.⁷⁸ Por outro lado, trabalhos realizados em pacientes com RVU primário têm identificado DTUI nestes pacientes. Alterações urodinâmicas têm sido descritas em muitos pacientes cujo refluxo foi classificado previamente como RVU primário. Postula-se que o RVU congênito possa ser secundário a alterações urodinâmicas presentes intra-útero.^{78,79} Vale ressaltar ainda, que nem sempre as alterações urodinâmicas têm manifestação clínica e muitas vezes, a DTUI não é investigada em pacientes com RVU. Ao estudar crianças com RVU, Taylor e cols (1982) encontraram altas pressões associadas à CNI do detrusor em 75% das meninas com RVU dito primário.⁸⁰ Soyfgur e cols (1999) encontraram DTUI em 73% dos pacientes com RVU bilateral e em 28% dos pacientes com RVU unilateral primário.⁷⁸ Em estudo prospectivo de 143 crianças com RVU dito primário, Koff e cols (1998) encontraram DTUI em 46% dos casos.³⁷ De fato, como no presente estudo, muitas dúvidas ainda pairam sobre a verdadeira relação entre o RVU e a DTUI. Continua não definida a relação causa e consequência entre RVU e DTUI, sendo necessários estudos para se tentar definir esta associação. À luz dos estudos atuais e da experiência adquirida pelo atendimento de crianças e adolescentes portadores de DTUI, consideramos ser possível que o RVU seja secundário à DTUI em um grande contingente de crianças, cujo refluxo foi previamente considerado como primário.

Embora as características ultrassonográficas e urodinâmicas no T0 (tabelas 4 e 5 respectivamente), possam sugerir maior agressividade ao TUS no GN, a formação de cicatriz renal foi similar em ambos os grupos de DTUI. Vale ressaltar que no presente estudo, ter bexiga neuropática não foi um fator de risco para a formação de cicatriz renal. Estes dados sugerem que a DTUI de causa funcional é também uma condição de risco para lesão do TUS. De fato, 2 pacientes do GNN necessitaram de vesicostomia cutânea e 1 foi submetido à ampliação vesical, devido á má resposta ao tratamento clínico durante o seguimento. Ainda durante o seguimento, os pacientes com DTUI de causa funcional formaram cicatriz renal com frequência 2 vezes maior do que os pacientes com bexiga neuropática.

A DTUI de causa funcional é considerada uma desordem não rara em crianças, com resolução espontânea com o decorrer do tempo, na maioria dos casos. Muitas vezes, a DTUI não é nem mesmo detectada. Entretanto, os sintomas da DTUI de causa funcional podem persistir por anos e resultar em transtornos nas atividades do dia a dia e queda da qualidade de vida.⁶⁹ A maior progressão da lesão renal encontrada nos pacientes do GNN do presente estudo ressalta que a DTUI de causa funcional pode ser tão ou mais agressiva ao TUS do que a DTUI de causa neurológica. Este estudo reforça a necessidade do encaminhamento precoce e seguimento regular destes pacientes.

Como já citado, o RVU ocorreu predominantemente no GNN no T0, no entanto, apesar do RVU ter sido o grande fator de risco para a formação da cicatriz renal, esta ocorreu de maneira similar em ambos os grupos. Estudos mostram que o RVU isoladamente não é suficiente para causar lesão renal. O estudo de Holland e cols (1990) mostrou que meninas com RVU grau II a IV, sem obstrução vesical e sem ITU recorrente, seguidas por 10 anos, não desenvolveram lesão renal.⁸¹ Segundo Linshaw e cols (1996), o RVU é inócuo, não sendo um fator de risco para lesão renal, desde que a ITU sintomática seja prontamente tratada.⁷⁵ No presente estudo, embora o RVU tenha prevalecido no GNN, a incidência de ITU foi similar em ambos os grupos. A associação entre ITU e RVU pode ser necessária para a ocorrência de cicatriz renal em pacientes com DTUI, principalmente na vigência de baixas pressões vesicais, como no presente estudo. De fato, vários estudos ressaltam que a associação entre ITU, RVU e DTUI predispõe a cicatriz renal.^{15,37,47,73,76} ITU recorrente e RVU associam-se com a formação de cicatriz renal em crianças de todas as idades.⁵⁶

Embora não tenha sido um fator de risco para a formação de cicatriz renal no presente estudo, a ITU pode ter sido um importante coadjuvante do RVU na formação da cicatriz renal. Na análise univariada inicial, a ITU foi o segundo fator mais significativo para a gênese da cicatriz renal neste estudo ($p = 0,007$). Chama a atenção o fato de que embora o RVU no T0 tenha tido maior incidência no GNN do que no GN (36% e 24% respectivamente), a presença de cicatriz renal foi similar em ambos os grupos (31,5% em ambos os grupos). Estes dados sugerem que algum outro fator não identificado talvez tenha sido coadjuvante do RVU para a gênese da cicatriz renal. De fato, no presente estudo a ITU associou-se estatisticamente ao RVU, que foi por sua vez o grande fator de risco para o desenvolvimento da cicatriz renal.

Embora o RVU tenha ocorrido em aproximadamente 60% dos pacientes com cicatriz renal e como já citado, foi o maior fator de risco para a formação da lesão renal no presente estudo, é importante ressaltar que 40% dos pacientes com cicatriz renal não tinham RVU ou história de RVU quando avaliados no T0. É possível que um percentual destes pacientes tenha tido RVU no passado, com resolução espontânea do mesmo, porém, é questionável a cura espontânea do RVU em pacientes com DTUI sem tratamento específico desta condição. Quais outros fatores de risco não detectados pela análise estatística seriam tão importantes quanto a presença do RVU para a formação da cicatriz renal neste grupo de pacientes? Estes dados retratam a complexidade da DTUI e sugerem que estudos são necessários para um maior esclarecimento sobre a formação da cicatriz renal neste grupo de pacientes.

O manejo da constipação intestinal é importante ferramenta no controle de pacientes com DTUI. Em 1970, Gallo e cols chamaram a atenção para a associação entre constipação e DTUI, descrevendo as alterações anatômicas decorrentes do bolo fecal intra-abdominal e suas correlações com o TUI. A presença de fezes impactadas pode distorcer a anatomia do colo vesical e uretra, dificultando a eliminação de urina.⁸² A retenção fecal pode causar irritação vesical e CNI do detrusor, propiciando perdas.⁸³ Fezes na ampola retal levam a proliferação de bactérias que podem atingir a bexiga via ascendente. A constipação associa-se à DTUI e pacientes constipados têm maior probabilidade de apresentarem ITU.³⁷ Em 1998 foi proposta a denominação “Síndrome das Disfunções de Eliminação” para

classificar as disfunções do TUI e do trato intestinal, realçando a importância da associação entre constipação e DTUI.³⁷

No T0 do presente estudo a constipação intestinal foi diagnosticada em 39,4% dos pacientes do GN e em 19% dos pacientes do GNN. A constipação e a incontinência fecal aumentaram consideravelmente durante o seguimento, caracterizando piora destes parâmetros. No entanto, tal fato deveu-se parcialmente a sub-notificação destes dados na época de início do ambulatório. Nesta época a constipação foi sub-diagnosticada, pois não se atribuía tanta importância à retenção fecal em relação ao trato urinário e à associação com a DTUI. A história inicial de constipação nos pacientes do presente estudo foi colhida através de relato dos pais que muitas vezes desconheciam o hábito intestinal da criança, ou o consideravam normal, sem muito esclarecimento do que seria o padrão normal de funcionamento intestinal. De fato, segundo Koff e cols (1998), na ausência de dor, os pais geralmente desconhecem o hábito intestinal dos filhos acima de 4 a 5 anos de idade.³⁷ Os dados colhidos durante o seguimento correlacionam-se melhor com a literatura, que relata constipação em pelo menos 50% dos pacientes com DTUI.³⁷ Neste tempo do estudo, a constipação foi diagnosticada em 70% dos pacientes com bexiga neuropática e em 41% dos casos de DTUI de causa funcional.

Um dos pontos mais importantes do atendimento ambulatorial é a aquisição de experiência através da observação dos sinais e sintomas durante o seguimento dos pacientes. A abordagem dos profissionais do ambulatório em relação à constipação foi modificada completamente com a experiência adquirida. A investigação passou a ser muito mais objetiva, com questões dirigidas especificamente para o diagnóstico correto da condição. Neste processo, a equipe do ambulatório de DTUI da UFMG foi auxiliada pelos profissionais do Departamento de Gastro-enterologia Pediátrica, que já tinham ampla experiência na abordagem e tratamento da constipação em crianças. Foi então aplicado o protocolo que o serviço de Gastro-enterologia utiliza, constando de história clínica detalhada, exame físico completo e medidas terapêuticas quando indicadas. As medidas terapêuticas constam de aumento do aporte hídrico, uso de dieta com fibras, laxativos (óleo mineral, leite de magnésio e lactulose), medidas para a desimpactação fecal, re-educação da defecação (horário e postura adequada) e orientação aos familiares.

No início do estudo, embora a constipação estivesse presente em ambos os grupos, apenas 1/3 dos pacientes constipados do GN faziam uso de tratamento medicamentoso. Apesar da importância dada à constipação por parte da equipe do ambulatório, o tempo de seguimento mostra que o tratamento e o controle da constipação são grandes desafios para a prática clínica. A constipação é de difícil tratamento e erradicação, tendo um caráter recidivante, na maioria dos casos. Embora houvesse alto índice de constipação intestinal em ambos os grupos, apenas ¼ destes pacientes estavam em uso regular de laxativos no T1. Alguns pacientes efetivamente controlam a constipação com aumento do aporte hídrico, dieta laxativa e rica em fibras. No entanto, na maioria das crianças, a constipação perpetua-se, sem que o próprio paciente ou a família lhe atribuam a devida importância, apesar da permanente orientação sobre as suas conseqüências para o TUI. Embora tenham sido prescritos medicamentos, a adesão é muito baixa. Nota-se que muitos pacientes deixam de seguir a prescrição e orientações prévias, alegando “cura da constipação”. Entretanto, uma anamnese mais detalhada mostra que a resolução da constipação é menor do que o desejado e ao exame físico, palpa-se massa fecal no abdome destes pacientes. È provável ser mais cômodo para o paciente não evacuar satisfatoriamente e não se preocupar com o esvaziamento intestinal. Laxativos podem causar diarreia até que se individualize a dose adequada para o controle da constipação. Vasconcelos e cols (2005) estudaram a eficácia do emprego de cinésioterapia em 27 e biofeedback do assoalho pélvico em 33 crianças e adolescentes com DTUI de causa funcional, grupo 1 e grupo 2 respectivamente. Quarenta por cento dos pacientes do grupo 1 (G1) e 36% do grupo 2 (G2) apresentavam constipação e foram tratados segundo o protocolo descrito previamente no presente estudo. Embora houvesse melhora progressiva da continência urinária nos pacientes deste estudo, atingindo 80% no G1 e 89% no G2 no final de 12 meses, a constipação intestinal apresentou melhora inicial em ambos os grupos, com posterior tendência a recidiva e oscilações, apesar do tratamento: G1 – 40% de constipação no pré tratamento com queda para 18% em 6 meses e progressão para 30% em 12 meses de tratamento; G2 – 36% no pré tratamento, queda para 24% no 1º mês, progressão para 30% em 6 meses e queda para 25% aos 12 meses de tratamento.⁸⁴

A percepção da constipação pelos pais ou pelo próprio paciente é difícil. Na tentativa de minimizar as dificuldades com o diagnóstico, alguns autores usam o exame radiológico

simples de abdome e a medida do peso da criança antes e após o uso de laxativos.³⁷ Intolerância aos medicamentos (como na ingestão de óleo mineral) e efeitos colaterais decorrentes de doses inadequadas, tais quais diarreia e cólicas, são outros fatores atribuídos ao abandono do tratamento. É importante ressaltar que o uso de anticolinérgicos pode propiciar ou piorar a constipação intestinal. O aporte hídrico diário aumentado é aconselhável nestes casos. É necessário o reforço constante aos pais e pacientes sobre a real existência da constipação e suas possíveis conseqüências tanto na dinâmica do trato urinário quanto no funcionamento intestinal futuro, evitando-se o mega-reto, que tornará o tratamento da constipação ainda mais difícil.

Em trabalho publicado por Koff e cols (1988), 50% dos pacientes com DTUI e cicatrizes renais, apresentavam constipação intestinal.³⁷ A constipação intestinal estava presente em 27% dos pacientes com cicatriz renal no T0 do presente estudo e não se constituiu em fator de risco para a lesão do TUS.

Vale ressaltar que a abordagem da constipação embora difícil, deve ser valorizada como parte do tratamento da DTUI. O seu controle tem resultado em melhora da incontinência urinária e da ITU.^{37,82,83}

Durante o seguimento, cicatrizes renais se formaram em 9 pacientes (8%). Cinco eram novas cicatrizes em pacientes com cicatrizes prévias. Com o tratamento instituído, apenas 4 (5,3%) dos 75 pacientes, desenvolveram cicatriz renal em rim previamente normal (1 no GN e 3 no GNN). Este resultado é bastante satisfatório, considerando as dificuldades sócio-econômicas, de saneamento básico e de habitação dos pacientes atendidos no ambulatório de DTUI, como por exemplo, a aquisição de medicamentos à mercê de ter ou não recursos para tal, a realização do CIL dependente de compra das sondas, alimentação deficiente e pobre em fibras e proteínas e disponibilidade dos pais que se dividem em inúmeras outras tarefas.

Estudos mostram que apesar do tratamento instituído com anticolinérgicos e CIL, 8 a 14% dos pacientes com bexiga neuropática apresentam deterioração do TUS.^{6,7,13,38,40} Ao estudar crianças com ITU de repetição e RVU, Filli e cols (1974) mostraram que a cicatriz renal progrediu em 43% dos rins lesados e que novos casos surgiram em 12,4% dos pacientes.⁶³ Ao estudar crianças com ITU e RVU, Nasser e cols (1997) observaram 31 novas cicatrizes renais nos seus pacientes em seguimento. Destes, 30 pacientes

apresentavam lesões renais prévias. Setenta e sete por cento das crianças com novas lesões renais apresentavam DTUI.⁷³

No período de seguimento de $3 \pm 2,4$ anos no presente estudo, cicatrizes renais ocorreram em apenas 4% (3 pacientes) do GN. O RVU foi também no seguimento, o principal fator de risco para formação de cicatriz renal, tendo sido encontrado em aproximadamente 24% dos pacientes do GN. Vale ressaltar que durante o seguimento nenhum paciente foi submetido ao reimplante ureteral neste grupo. Apesar da manutenção do RVU, apenas 1 paciente do GN desenvolveu cicatriz em rim previamente normal, resultado que sugere que o tratamento efetivo da DTUI reduz a incidência de lesão renal em pacientes com DTUI de causa neurológica, mesmo que o RVU permaneça.

O GNN por sua vez, apresentou frequência 2 vezes maior de cicatriz renal em relação ao GN durante o seguimento, apesar do menor número de pacientes. Seis pacientes (17%) do GNN apresentaram cicatriz renal (3 novos casos e 3 com progressão de cicatriz prévia). Os índices de não resposta ao tratamento clínico na DTUI de causa funcional relatados na literatura variam de 10,5% a 40%. Os piores resultados são encontrados em pacientes com incoordenação vésico-esfincteriana e Síndrome de Hinman-Allen.^{18,69} Aproximadamente 47% dos pacientes do GNN do presente estudo apresentavam incoordenação vésico-esfincteriana, embora este não tenha sido um fator de risco para cicatriz renal neste estudo.

Embora a formação de cicatriz renal no GNN ainda esteja dentro dos níveis relatados na literatura, deve-se questionar as razões de um resultado menos favorável do que o encontrado no GN. A DTUI de causa funcional permanece ainda não completamente entendida. Por envolver mecanismos de comportamento inadequado do complexo vésico-esfincteriano, gerados por distúrbios que podem ser causados por alterações da maturação neurológica e/ou de ordem psicológica, a DTUI exige um tratamento não apenas medicamentoso, mas também de suporte emocional. Embora o ambulatório de DTUI conste de assistência psicologia e toda a equipe do ambulatório se empenhe ao máximo para captar as necessidades individuais dos pacientes, alterar comportamentos adquiridos e buscar o equilíbrio, sem poder muitas vezes atuar no meio em que o paciente está inserido, é um grande desafio. Nem sempre o paciente com DTUI de causa funcional é cooperativo. Não é fácil conseguir das crianças ou adolescentes que pratiquem a micção em 2 tempos ou de hora marcada e o uso do CIL pode ser impraticável em casos de sensibilidade uretral.

Realmente, a instituição do CIL para pacientes com distúrbio funcional do TUI tem sido difícil de ser aplicada, contando com uma resistência grande por parte da criança, principalmente do sexo masculino e dos próprios familiares. As modalidades de tratamento como o *biofeedback* e a cinesioterapia foram recentemente introduzidas no ambulatório de DTUI e têm se mostrado como alternativas úteis no tratamento dos pacientes com DTUI de causa funcional.

A idade média dos pacientes quando foi detectada a nova cicatriz ou progressão da cicatriz renal no T1 foi de $12,3 \pm 5,9$ anos. Embora não tenha sido possível detectar a idade exata da formação de cicatriz, estes dados mostram que a cicatriz renal pode ocorrer tanto nos escolares quanto na adolescência e não apenas nos primeiros anos de vida. O presente estudo ressalta a importância do seguimento destes pacientes, mostrando que a cicatriz renal pode ocorrer mesmo na criança mais velha, considerada de baixo risco para a lesão do TUS.

A hipertensão arterial foi diagnosticada em 4 crianças no T0, todas com cicatriz renal e do GN. Ao se analisar os pacientes com cicatriz renal neste tempo, 10,5% destes apresentavam hipertensão arterial. A frequência de hipertensão aumentou durante o período de seguimento com 5 novos casos detectados também no GN. Não houve nenhum caso de hipertensão no GNN. Dos 9 casos de hipertensão arterial durante o seguimento, 7 destes tinham cicatriz renal. A cicatriz renal é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de HAS. No presente estudo, a associação entre cicatriz renal e HAS foi estatisticamente significativa ($p = 0,05$), o que reforça a importância da prevenção da lesão renal na DTUI. A hipertensão arterial tem alta morbidade e deve ser prevenida principalmente em crianças, cuja expectativa de vida é longa.

Noventa pacientes apresentavam estudo urodinâmico no T0, enquanto que apenas 38 pacientes tinham repetido o estudo durante o seguimento. A experiência adquirida com o USDM tem permitido o diagnóstico e seguimento dos pacientes com DTUI com segurança, monitorizando-se com muita precisão as alterações tanto do TUI quanto suas repercussões no TUS. Desta forma, o estudo urodinâmico que é um exame invasivo e que apresenta artefatos principalmente na criança, tem sido reservado para os casos que cursam com evolução desfavorável, não explicada pelas alterações previamente encontradas com a propedêutica realizada. De fato, segundo a literatura, a necessidade de estudo urodinâmico

na condução das DTUI diminuiu, à medida que se adquiriu mais experiência na abordagem clínica e com outros métodos menos agressivos.^{15,17,47} Embora as características urodinâmicas tenham sido avaliadas em ambos os grupos, o pequeno número de estudo urodinâmico realizado no GNN durante o seguimento não permitiu análise comparativa, assim como não permitiu a realização de testes estatísticos.

No T0 do presente estudo, a complacência vesical média foi aproximadamente 1,5 vez maior no GNN em comparação com o GN. A detecção da complacência reduzida em 83% do GN é coerente com os resultados publicados na literatura, cujos estudos relatam que a maioria dos pacientes com bexiga neuropática apresenta complacência vesical reduzida, mesmo nos casos de arreflexia do detrusor.^{9,16}

Com o tratamento, não houve melhora significativa da complacência vesical no GN, embora o pequeno número de pacientes reavaliados possa ter influenciado estes resultados. A adequação da complacência é um dos objetivos fundamentais do tratamento da DTUI. A capacidade vesical adequada para a idade e níveis pressóricos intra-vesicais na faixa da normalidade são metas importantes do tratamento para proteção do TUS.^{9,33}

Aproximadamente ¼ dos pacientes com e sem lesão renal apresentavam complacência vesical reduzida, enquanto que as CNIs do detrusor ocorreram em cerca de 2/3 dos pacientes com e sem cicatriz renal no T0 do presente estudo. Nenhum destes 2 parâmetros constituiu fator de risco para a formação de cicatriz renal.

A média da pressão na CCM no T0 foi aproximadamente 2 vezes maior e a PCCM também atingiu limites mais elevados no GN em relação ao GNN – 144 no GN vs 50cm H₂O no GNN. Mc Guire e cols (1981) estudaram 42 pacientes com mielomeningocele, seguidos em média por 7 anos. Eles notaram que nenhum paciente com PCCM igual ou menor que 40cm H₂O apresentava RVU. No entanto, o RVU ocorreu em 68% dos pacientes com pressão vesical acima destes valores.¹⁶ No T0, 10 pacientes apresentaram PCCM acima de 40 cm de H₂O, porém nenhum deles tinha RVU. A média da pressão na CCM dos pacientes com RVU no GN foi de $22,8 \pm 23,4$ cm H₂O no T0 e se manteve estável no T1. No GNN, a média da pressão na CCM dos pacientes com RVU foi um pouco mais elevada que no GN ($30 \pm 9,9$ cm H₂O), porém, este não foi diferente entre os pacientes com e sem RVU. Com o tratamento, a média da pressão na CCM nos pacientes do GN teve pequena redução, permanecendo dentro dos níveis considerados aceitáveis.¹⁶

No presente estudo, ao contrário das evidências publicadas, não ocorreu associação entre altos níveis pressóricos do detrusor e RVU.

A PCCM foi similar nas crianças com e sem lesão renal no T0. Poucos pacientes apresentavam pressão na CCM maior do que 40cm de H2O (5 com cicatriz renal e 9 sem cicatriz renal), não havendo associação estatística entre PCCM e cicatriz renal. Na 2ª avaliação, a PCCM maior do que 40cm de H2O ocorreu em apenas 1 paciente com cicatriz renal. Altas pressões vesicais aumentam o risco de cicatriz renal em pacientes com RVU, propiciando a força necessária para o transporte de bactérias ao parênquima renal.⁷³ No presente estudo, a PCCM encontrada, principalmente nos pacientes do GNN, estava abaixo dos valores considerados de risco para o TUS, como definido por Mc Guire e cols (1981),¹⁶ na maioria dos pacientes e não se constitui em fator de risco para a formação de cicatriz renal.

A incidência de incoordenação vésico-esfincteriana no T0 foi maior no GN em relação ao GNN, ocorrendo em 75% dos pacientes do GN sem melhora significativa durante o seguimento.

Segundo Eldestein (1995), a incoordenação vésico-esfincteriana é o principal fator de risco para lesão do TUS⁷ e geralmente se associa com alto resíduo urinário. A presença de incoordenação detrusor-esfincteriana e resíduo pós miccional são parâmetros determinantes para o início precoce do tratamento com CIL, objetivando preservar o TUS.^{7,10,85} Em crianças com mielomeningocele e incoordenação detrusor-esfincteriana que receberam tratamento expectante (observacional), 70-80% apresentaram deterioração renal nos primeiros 3 anos de vida.^{7,33} Vega e cols (2001) estudaram 52 crianças com pielonefrite, cicatriz renal e ausência de RVU e detectaram em 93% destas, alterações urodinâmicas compatíveis com DTUI. Este estudo sugere que pressões de enchimento e esvaziamento vesical elevadas e incoordenação vésico-esfincteriana têm papel importante na gênese da cicatriz renal nos pacientes sem RVU.⁸⁵ Apesar dos trabalhos citados acima, surpreendentemente, no presente estudo não houve associação entre alterações urodinâmicas e cicatriz renal: a incoordenação vésico-esfincteriana, assim como a presença de CNI do detrusor, PCCM elevada e a complacência vesical reduzida não foram fatores de risco para a formação de cicatriz renal. Teichman e cols (1994) encontraram resultados

semelhantes e mostraram que as alterações urodinâmicas não foram fatores preditivos de lesão renal.¹⁷

Como já citado, o USDM é o principal exame para a condução da DTUI no ambulatório de DTUI do HC-UFG, sendo realizado no início do seguimento e anualmente em todos os pacientes. Os parâmetros ultra-sonográficos investigados como fatores de risco para formação de cicatriz renal no presente estudo foram: capacidade cistométrica aumentada ou reduzida para a idade, resíduo urinário, CNI e alterações da parede vesical.

A CCM ajustada para a idade estava reduzida em 57% das crianças do GN e em 26% das crianças do GNN na avaliação inicial. Com o seguimento, houve aumento significativo na média da CCM em ambos os grupos, porém, no GN, a CCM ainda permaneceu reduzida em 38% dos pacientes. Por outro lado, 91,5% dos pacientes do GNN apresentaram a capacidade vesical normal para a idade no final do seguimento. Os dados encontrados no GNN são coerentes com a literatura: segundo o estudo de Sarica e cols (2005), apenas 10,5% dos pacientes com DTUI de causa funcional não tiveram melhora com o tratamento clínico.⁶⁹

O tratamento da DTUI tem como um dos objetivos assegurar o armazenamento urinário com pressões vesicais reduzidas. A capacidade vesical adequada para a idade do paciente é fundamental para se atingir esta meta, assim como para a manutenção da continência urinária. O uso de anticolinérgicos é instituído para todos os pacientes com bexiga hiperativa, e/ou de pequena capacidade e tem por objetivo propiciar o relaxamento da musculatura do detrusor, diminuindo as contrações involuntárias e contribuindo para o aumento da capacidade vesical.

A capacidade cistométrica estava reduzida em 52% dos pacientes com cicatriz renal e em 37% daqueles sem cicatriz renal. Embora a CCM reduzida associada a outros fatores como dificuldade de esvaziamento vesical possa ser um importante fator de risco para cicatriz renal, isto não ocorreu no presente estudo.

CNIs detectadas ao USDM ocorreram em aproximadamente 2/3 dos pacientes em ambos os grupos, assim como no estudo urodinâmico. Após o seguimento, houve redução da presença de CNIs em ambos os grupos, mas sem significância estatística no GN. Assim como no caso da incontinência urinária, a CNI foi considerada presente ou ausente quando descrita no USDM. Com o tratamento, observou-se que muitos pacientes apresentaram

redução do número e intensidade das CNIs, que passaram a ocorrer com maior volume de repleção vesical e com menor frequência. Apesar disto, esta redução não pode ser quantificada no banco de dados.

O detrusor hiperativo pode acarretar alta pressão vesical gerada por ação direta da própria contração do detrusor frente ao esfíncter urinário estático ou por contrações reflexas ou voluntárias do assoalho pélvico e esfíncter externo, que causam um padrão obstrutivo do TUI.²⁹ Ao sobrepor a pressão do esfíncter externo, as CNIs ocasionam perda urinária. Perdas urinárias ou micção normal com baixa pressão vesical podem também ocorrer durante a contração, quando há relaxamento do esfíncter urinário. Perdas urinárias foram observadas em aproximadamente 2/3 dos pacientes com CNI no presente estudo. Ao reduzirem a presença das CNIs, os anticolinérgicos evitam a contratura reflexa ou voluntária do esfíncter urinário, contribuindo para a preservação do TUS e manutenção da continência urinária.

Os anticolinérgicos atuam na parede vesical e são largamente utilizados no tratamento das DTUI. Os receptores muscarínicos estão envolvidos na contração vesical, sendo bloqueados pelos agentes antimuscarínicos ou anticolinérgicos. Os efeitos observados na bexiga são o aumento da capacidade vesical, a redução das contrações do detrusor e a diminuição da pressão vesical.

Os anticolinérgicos podem ser mais ou menos efetivos e mais ou menos seletivos para a bexiga, dependendo da medicação usada.^{38,86} A oxibutinina é o anticolinérgico mais utilizado em crianças, com boa tolerabilidade e poucos efeitos colaterais. No estudo publicado por Eldestein e cols (1995), o uso de anticolinérgicos não resultou em efeitos colaterais em lactentes. Algumas poucas crianças mais velhas apresentam secura da boca com o uso desses medicamentos. A ocorrência de rubor facial usualmente associa-se a doses maiores da medicação e desaparece com a redução da dose.^{7,38} No estudo realizado por Kasabian e cols (1992), o uso de oxibutinina em pacientes com mielomeningocele efetivamente reduziu a presença de CNI, assim como diminuiu a pressão de enchimento vesical.³⁸ Sarica e cols (2005) relatam insucesso no tratamento da DTUI com uso de anticolinérgicos em apenas 10% dos casos de urge-incontinência.⁶⁹

A tolterodina é atualmente o anticolinérgico mais seletivo para a ação vesical e com menores índices de efeito colateral. Raes e cols (2004), analisaram retrospectivamente 205

crianças em uso de tolterodina durante um período médio de 9.32 meses (1,5 a 23.4 meses). Eles concluíram que a tolterodina é bem tolerada em crianças e oferece um tratamento efetivo na condução da hiperatividade vesical, com aumento da CCM e redução significativa dos episódios de incontinência urinária. A tolterodina apresentou ainda menos efeitos colaterais em comparação aos agentes antimuscarínicos não seletivos, desta forma permitindo uma maior adesão ao tratamento medicamentoso.⁸⁷ Apesar dos benefícios relatados no uso da tolterodina, o seu preço elevado e a não disponibilidade nas farmácias da rede pública, impedem o emprego deste medicamento em pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS).

O resíduo pós miccional é freqüente em pacientes com DTUI, principalmente de causa neurológica. O resíduo pós miccional decorre da dificuldade do esvaziamento urinário por incoordenação ou dissinergia vésico-esfincteriana ou por hipotonia ou arreflexia vesical. É comum em bexigas de alta capacidade e favorece o aparecimento de ITU recorrente, altas pressões vesicais e RVU, com risco de formação da cicatriz renal.⁹ No T0, o resíduo urinário ocorreu em 78% do GN e em 38% do GNN. De fato, a maioria dos pacientes com bexiga neuropática apresenta dissinergia vésico-esfincteriana ou hiporreflexia do detrusor,⁹ justificando a alta freqüência de resíduo encontrada no GN. No presente estudo, o resíduo urinário não se associou ao RVU e não foi um fator de risco para a ocorrência da cicatriz renal; no entanto, porque favorece a colonização bacteriana, o resíduo associou-se à ITU recorrente.

O resíduo pós miccional aumentado nos pacientes de ambos os grupos foi facilmente controlado durante o seguimento pelo uso do CIL e micção em 2-3 tempos e de hora marcada. Vale ressaltar que, em alguns casos, o uso de anticolinérgicos pode dificultar o esvaziamento vesical à medida que propicia o aumento da capacidade da bexiga e relaxa a musculatura detrusora.⁸⁶ Portanto, as crianças em uso de anticolinérgico devem ser avaliadas quanto à presença de resíduo pós-miccional.

Apesar da presença de resíduo pós miccional significativo em ambos os grupos (78% do GN e 38% do GNN), apenas 44% dos pacientes do GN e 8% do GNN estavam em regime de CIL no T0. É natural que poucos pacientes tratados em centros não especializados estivessem em uso de CIL. Embora o CIL tenha sido um grande avanço na condução da

DTUI desde 1972 ao ser introduzido por Lapidés e cols², o seu emprego ainda é objeto de aversão, atribuído a preocupações de ordem fisiológica e social.

Por outro lado, estudos mostram que o CIL pode ser facilmente aprendido e bem aceito. As complicações decorrentes do uso da técnica são extremamente raras, mesmo em neonatos.^{7,38,40} Segundo Joseph e cols (1989), a aceitação pode ser inicialmente difícil no nível psicológico, porém, o CIL é de fácil emprego técnico. O uso do CIL é logo desmistificado e realizado pelos familiares e pela própria criança, uma vez bem orientados.⁴⁰

Durante o seguimento, 65% dos pacientes do GN e aproximadamente 6% do GNN foram submetidos ao uso de CIL, com aumento significativo do seu uso no GN em relação ao T0. O CIL foi bem aceito como medida terapêutica. Apenas 1 paciente do GN, com grande labilidade emocional, e 1 paciente do GNN, com sensibilidade uretral, apresentaram dificuldades para o manejo do mesmo. O CIL foi suspenso em 1 paciente do GN devido a episódios de hematúria macroscópica. No entanto, os episódios de hematúria persistiram mesmo após a suspensão do CIL.

Os benefícios do uso do CIL são vastos. O emprego do CIL, isoladamente ou em associação com anticolinérgicos, pode restaurar a fisiologia natural da bexiga, mesmo nos casos de altas pressões vesicais, resultando em resolução do RVU e preservação do TUS.⁴⁰ Ao permitir o esvaziamento vesical e abolir o resíduo urinário, o CIL propicia o aumento da capacidade vesical funcional, a diminuição dos níveis pressóricos vesicais, reduzindo os riscos de ITU, de RVU e finalmente de lesão do TUS. Segundo Joseph e colaboradores (1989), nenhum dos seus pacientes necessitou internação para o tratamento de ITU enquanto em uso de CIL.⁴⁰ Teichman e cols (1994) estudaram pacientes com mielodisplasia. A ITU foi um dos fatores de risco para a lesão renal, no entanto, ao se estudar separadamente pacientes que faziam uso de CIL, a ITU deixou de ser um fator de risco para lesão renal.¹⁷

Alterações da parede vesical ocorrem na DTUI e são facilmente visíveis ao exame ultrassonográfico. Estas alterações são causadas principalmente por dificuldades de esvaziamento vesical e ITU de repetição e podem resultar em lesão do TUS. Frente a agressões vesicais ocorre hipertrofia muscular e deposição anormal de colágeno, resultando em espessamento e trabeculações da parede vesical. A infiltração de colágeno ocorre na

matrix extracelular, entre as fibras musculares do músculo detrusor. Estas transformações finalmente resultam em fibrose vesical e comprometimento da função do músculo detrusor. Como resultado, a bexiga se torna pouco complacente, com a capacidade reduzida e níveis pressóricos de armazenamento elevados. Estas modificações na parede vesical podem causar RVU por alterarem a junção uretero-vesical e dificuldades de esvaziamento do TUS por mau funcionamento do músculo vesical, predispondo a formação de cicatrizes renais.^{7,15,88,89}

No presente estudo foi detectado espessamento vesical em 50% e trabeculações em 42% das crianças com cicatriz renal. O espessamento da parede vesical foi um fator de risco marginal para a formação de cicatriz renal ($p = 0,07$) e constitui portanto, um sinal de alerta, que deve ser reconhecido e tratado precocemente, como uma das medidas de prevenção de lesão do TUS.

No T0, o comprometimento da parede vesical foi pior no GN do que no GNN. O espessamento foi 2 vezes maior e as trabeculações ocorreram 4,5 vezes mais no GN do que no GNN. Durante o seguimento, a presença de trabeculações se manteve estável e houve redução no número de pacientes com espessamento vesical em ambos os grupos. No entanto, a melhora da parede foi maior no GNN: o espessamento vesical foi 3 vezes mais freqüente no GN em relação ao GNN que apresentou melhora deste parâmetro em cerca de 40% dos pacientes em relação ao T0. É intrigante o fato de que, apesar do tratamento com CIL e aumento substancial do uso de anticolinérgicos e da estabilidade clínica dos pacientes do GN durante o seguimento, a espessura da parede vesical não tenha apresentado melhora significativa ou similar ao GNN. É possível que a lesão neurológica tenha um papel importante na manutenção da parede espessada. Shapiro e colaboradores (1991) estudaram a parede vesical de 5 fetos natimortos e portadores de mielodisplasia, 5 natimortos sem mielodisplasia e com bexigas normais, 7 crianças com mielomeningocele que sofreram autópsia em várias idades (2 dias a 2 anos), 6 com mielomeningocele que se submeteram a ampliação vesical e 6 crianças que vieram a óbito por causas não neurológicas. Todos os pacientes com mielodisplasia tinham espessamento da parede vesical. As amostras de bexiga dos fetos natimortos com mielomeningocele apresentaram encurtamento e escassez importante de feixes musculares e aumento volumétrico de tecido conectivo, comparadas aos natimortos com bexigas normais. Em crianças portadoras de

mielomeningocele, as amostras vesicais coletadas na autópsia ou durante a ampliação vesical revelaram infiltração significativa de tecido conectivo denso (3 vezes o normal), associada à atrofia de fibras musculares, em comparação com amostras vesicais de controles. Este trabalho sugere que as alterações vesicais associadas à mielodisplasia ocorrem intra-útero, no período do desenvolvimento fetal.⁸⁸ A etiologia destas alterações não está esclarecida, mas é provável que decorram de alterações na inervação vesical e não de infecções urinárias crônicas ou dissinergia vésico-esfincteriana.⁸⁸

Além da parede vesical, os resultados coletados no final do seguimento mostraram que o tratamento foi também mais efetivo para normalizar a capacidade vesical no GNN. Embora a pressão vesical na CCM no GN estivesse dentro dos padrões normais, a porcentagem de pacientes deste grupo apresentando a capacidade cistométrica reduzida para a idade, baixa complacência e espessamento da parede vesical foram muito semelhantes (38%, 33% e 37% respectivamente). Estes resultados sugerem que a persistência de alterações anatômicas da parede vesical observada no GN, apesar do tratamento ministrado, possa ser a causa da capacidade cistométrica reduzida para a idade e da baixa complacência vesical detectadas nestes pacientes. A persistência das alterações da parede vesical no GN pode ter contribuído para a ausência de cura significativa do RVU, observada no presente estudo.

O aumento da CCM e a redução das CNIs são efeitos esperados dos agentes anticolinérgicos, que foram empregados nos pacientes do GN, quando indicado. Segundo Kasabian e cols (1992), em estudo realizado em crianças com bexiga neuropática, que apresentavam hiperatividade do detrusor, o tratamento com anticolinérgicos e CIL não alterou substancialmente a capacidade vesical nestes pacientes.³⁸ Segundo o estudo de Shapiro e cols (1991), alterações estruturais na parede vesical poderiam ser responsáveis pela baixa resposta do tratamento em pacientes neurológicos. Neste mesmo trabalho, os autores notaram uma redução da concentração de receptores muscarínicos em bexigas neuropáticas, possivelmente associada à redução da massa muscular,⁸⁸ o que justificaria o menor efeito anticolinérgico nestes pacientes. Os dados do presente estudo e da literatura vêm reforçar a necessidade do tratamento precoce e agressivo da DTUI. Enquanto a cicatriz renal possa ser o resultado mais óbvio de agentes lesivos ao trato urinário, as alterações da parede vesical ocorrem precocemente e demonstram o sofrimento vesical frente aos agentes agressores. Por sua vez, a parede vesical alterada resulta em mau funcionamento da

dinâmica do TUI. Caso o tratamento não seja instituído, se instala um ciclo vicioso de risco para o TUS e para a própria bexiga. A regressão do espessamento vesical ou sua progressão para trabeculações não está bem estabelecida.

Uma vez instituída a substituição da parede vesical por tecido fibroso, mesmo com o tratamento, estas alterações são irreversíveis. Uma vez que as alterações histológicas na parede vesical tenham sido observadas em fetos com mielodisplasia, é improvável que a DTUI possa ser prevenida nestes pacientes.⁸⁸ Apesar do importante estudo de Shapiro e cols (1991), há relatos na literatura de que o tratamento precoce da bexiga neuropática resulte na redução do número de ampliações vesicais e correção cirúrgica do RVU, em comparação com a necessidade de cirurgias quando o tratamento tem início tardio.^{7,8,10} Kaefer e cols (1999) estudaram 45 crianças com mielomeningocele, portadoras de dissinergia véscico-esfincteriana, altas pressões durante o enchimento vesical ou durante a micção e, por conseguinte, em risco para deterioração do TUS. Das 45 crianças estudadas, 27 foram seguidas em média por 4 anos até que deterioração do TUS ou incontinência urinária determinassem o início do tratamento com anticolinérgicos e CIL. Dezoito crianças tiveram o tratamento iniciado tão logo diagnosticado o risco para a deterioração do TUS. Embora houvesse melhora do TUS à instituição da terapia no grupo de 27 crianças tratadas expectantemente, a necessidade de ampliação vesical foi 2 vezes maior do que no grupo de 18 crianças tratadas precocemente.¹⁰ Os estudos citados acima sugerem que o tratamento de início precoce seja responsável por determinada preservação da arquitetura vesical. No final do seguimento, 9 pacientes do GN tinham sido submetidos à ampliação vesical e 9 submetidos à vesicostomia cutânea, cuja reconstrução posterior poderá necessitar de ampliação vesical. Apesar da melhora em relação ao T0, muitos dos pacientes do GN mantêm a incontinência urinária, que pode necessitar de tratamento cirúrgico no futuro. O fato de o tratamento ter sido iniciado tardiamente, potencializado pelas alterações de ordem neurológica, pode ter sido responsável pelos resultados menos satisfatórios (manutenção do espessamento vesical, menor redução da taxa de CCM reduzida para a idade, ausência de cura do RVU) encontrados do GN, em comparação com o GNN.

Apesar da reposta observada na parede vesical ter se mostrado aquém do esperado, o fato de que o espessamento vesical já existia em 42% dos pacientes do GN à entrada do ambulatório, merece considerações. Não houve progressão deste parâmetro durante o

seguimento e desta forma, o tratamento foi efetivo em manter a estabilidade da parede vesical. Considerando-se a complexidade das lesões do TUI associadas à bexiga neuropática, estes resultados são satisfatórios e mais uma vez ressaltam a importância de se valorizar o espessamento como uma alteração precoce e indicativa da DTUI. Os resultados do presente estudo reforçam a necessidade de se impedir a instalação de alterações anatômicas da parede vesical, que parecem ser irreversíveis. É possível que o tratamento de início precoce preserve a arquitetura vesical, prevenindo a sua lesão e possibilitando uma melhor função do TUI, o que por sua vez resultará em proteção ao TUS.

Uma consideração final a ser feita em relação à resposta ao tratamento é a possibilidade de não adesão medicamentosa e às medidas comportamentais prescritas para estes pacientes. A dificuldade de ordem sócio-econômica compromete a adesão ao tratamento e não é ocasional na população brasileira. Com relação aos anticolinérgicos, a medicação não é fornecida pelas farmácias SUS. Na maioria das vezes, o paciente tem que arcar com os custos da compra do medicamento de uso contínuo e oneroso para os padrões financeiros da população brasileira. Não tendo condições financeiras de adquirir o medicamento prescrito, muitas famílias omitem este fato e informam que o paciente está em uso do mesmo. A mesma situação ocorre com as sondas vesicais e a geléia de lidocaína, material usado para o CIL, nem sempre disponível nas farmácias do SUS. No ambulatório de DTUI, a equipe de profissionais procura manter uma relação com os pacientes que vai além da prescrição dos medicamentos necessários para o manejo da DTUI. A proximidade dos pacientes com a equipe de profissionais cuidadores e a confiança adquirida no atendimento tem um papel importante para aumentar a adesão ao tratamento prescrito.

Os resultados registrados no final do seguimento mostraram que o tratamento da DTUI foi efetivo em preservar o TUS. Houve redução importante da incidência de novos episódios de ITU, com cura do RVU em 14% dos pacientes do GNN e no GN, apesar da manutenção das alterações da parede vesical, a frequência do RVU se manteve estável. A formação de novas cicatrizes ocorreram em apenas 4 pacientes sem cicatriz renal prévia (5% dos casos). Embora houvesse melhora na aquisição da continência urinária, não foi possível contabilizar a taxa de melhora parcial. O GNN apresentou maior incidência de nova cicatriz renal em relação ao GN, durante o seguimento, porém numa taxa dentro dos níveis encontrados na literatura e muito satisfatório se considerarmos a complexidade da

DTUI de causa funcional e seu amplo espectro clínico. As novas técnicas de terapia do assoalho pélvico introduzidas recentemente no ambulatório têm sido benéficas para estes pacientes, ensinando-lhes a controlar adequadamente a musculatura do assoalho pélvico, promovendo uma maneira mais fisiológica de comportamento do TUI. Estes resultados poderão ser computados em estudos futuros.

A análise sistematizada dos resultados obtidos com a abordagem e tratamento de crianças e adolescentes portadores de DTUI de causa neurológica e funcional, com amplo espectro de acometimento, tornou mais clara a associação de sinais e sintomas, principalmente com relação à lesão do TUS. A pesquisa ativa de sinais e sintomas traz informações que são fundamentais para o diagnóstico correto da DTUI. A presente dissertação vem enfatizar a grande complexidade da DTUI e mostra que muitos estudos ainda são necessários para responder a tantas perguntas ainda por esclarecer.

Os resultados do presente estudo ressaltam a necessidade de atenção adequada à DTUI, com campanhas para orientação dos pediatras para que as crianças tenham uma avaliação clínica detalhada e sejam submetidas à propedêutica adequada que permita o diagnóstico da DTUI. Desta forma os índices de cicatriz renal poderão ser reduzidos, assim como poderão ser obtidos melhores resultados com o tratamento clínico destes pacientes.

7. CONCLUSÕES

7.1. Fatores de risco para a formação de cicatriz renal

- 1 – A cicatriz renal ocorreu precocemente nos pacientes portadores de DTUI, tendo sido detectada já ao início do controle ambulatorial.
- 2 – A presença do RVU foi o principal fator de risco para o desenvolvimento da cicatriz renal.
- 3 - O espessamento da parede vesical foi um fator de risco marginal para a formação de cicatriz renal.
- 4 – Outros parâmetros classicamente considerados como potencialmente lesivos ao TUS como sexo feminino, ITU recorrente, alta pressão vesical, contrações não inibidas do detrusor, resíduo pós miccional, bexiga neuropática, capacidade vesical reduzida para a idade, dissinergia véscico-esfincteriana e complacência reduzida não se constituíram fatores de risco para a formação da cicatriz renal.
- 5 – Permanece o risco de lesão ao TUS em crianças mais velhas que devem ser monitoradas continuamente.
- 6 - A causa da lesão renal é provavelmente multifatorial. Embora o RVU tenha sido o maior fator de risco para a formação da cicatriz renal nestes pacientes, houve associação entre ITU e RVU na gênese da lesão renal.
- 7 – O tratamento da DTUI permite a prevenção do comprometimento do TUS. Enquanto 31,5% dos pacientes apresentaram cicatriz renal quando iniciaram o atendimento ambulatorial, apenas 5% desenvolveram cicatrizes em rins previamente normais durante o seguimento de $3 \pm 2,4$ anos.

7.2. Avaliação clínica e laboratorial na DTUI

- 1 – A incontinência urinária e a ITU de repetição são os principais determinantes responsáveis pelo encaminhamento dos pacientes ao ambulatório de DTUI.
- 2 – A constipação intestinal foi prevalente nos 2 grupos de pacientes, sua incidência aumentou durante o seguimento e o seu tratamento permanece um desafio para a equipe do ambulatório de DTUI do HC-UFMG.
- 3 - Não houve associação entre altos níveis pressóricos e RVU no presente estudo.

4 – A redução do uso de antibióticos profiláticos não se associou com aumento da taxa de ITU.

5 – A bacteriúria assintomática foi prevalente nos 2 grupos de pacientes e teve sua incidência aumentada durante o seguimento. No entanto, não resultou em aumento da taxa de ITU e não foi um fator de risco para a formação de cicatriz renal, o que reforça o conceito de que não deve ser tratada com antibióticos.

6 - A bacteriúria assintomática associou-se ao uso do CIL e à presença de constipação intestinal.

7 – O espessamento vesical foi detectado no início do seguimento nos 2 grupos não apresentando melhora significativa com o tratamento, principalmente no GN.

8. PROPOSIÇÕES

1 – Expansão dos conhecimentos sobre a DTUI para profissionais de atenção primária à criança, possibilitando o reconhecimento e a abordagem inicial desta condição, assim como o reconhecimento dos sinais precoces de risco para lesão do trato urinário.

2 - Criação de serviço de consultoria no ambulatório de DTUI (acesso por internet/telefone) para orientação à distância dos profissionais de atenção primária à criança e ao adolescente.

3 - Encaminhamento precoce ao ambulatório especializado de todos os pacientes com DTUI de causa neurológica.

4 - Encaminhamento precoce ao ambulatório especializado dos pacientes com DTUI de causa funcional que apresentem ITU, RVU ou qualquer alteração ultrassonográfica do trato urinário.

5 – Orientação dos pais quanto à forma e época de controle do esfíncter urinário das crianças, com a finalidade de redução da DTUI de causa funcional.

6 – Expansão do USDM, técnica de exame acessível e de grande valor para o diagnóstico e condução da DTUI.

7 – Progressão do estudo do RVU na DTUI e suas associações com objetivos de evitar a lesão do TUS.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- 1 Wein AJ & Barrett DM. Physiology of micturation and urodynamics. In: Kelalis PP, King LR, Belman AB (Eds) Clinical Pediatric Urology. Philadelphia: Saunders Ed.1992, 187-217.
- 2 Lapidés J, Diokono AC, Silber SJ. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. J Urol. 1972; 107 (3): 458-61.
- 3 Mitrofanoff P. Cystostomie continente transappendiculaire dans le traitement des vessies neurologiques. Chir Paediatr. 1980; 21:297-305.
- 4 Monti PR, Lara R, Dutra M, Carvalho JR. New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle. Urology. 1997; 49: 112-5.
- 5 Bauer SB. The management of the myelodysplastic child: a paradigm shift. BJU Int. 2003; 92 (1): 23-8.
- 6 Geraniotis E, Koff SA, Enrile B. The prophylactic use of clean intermittent catheterization in the treatment of infants and young children with myelomeningocele and neurogenic bladder dysfunction. J Urol. 1988; 139 (1): 85-6.
- 7 Edelstein RA, Bauer S, Kelly ND, Darbey MM, Peters CA, Atala A, Mandell J, Colodny AH, Retik A. The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. J Urol.1995; 154: 1500-4.
- 8 Wu HY, Baskin LS, Kogan BA. Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment. J Urol. 1997; 157 (6): 2295-7.
- 9 Bauer SB. Neuropathic dysfunction of the lower urinary tract. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein, AJ (Eds) Campbell's Urology. Philadelphia: Saunders (Ed) 2002, 2261-83.
- 10 Kaefer M, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. J Urol. 1999; 162: 1068-71.

* Norma utilizada: *Guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors* – atualização de dezembro de 2003 (http://www.jped.com.Br/port/normas/normas_07.asp).

- 11 Ottolini MC, Shaer CM, Rushton HG, Majd M, Gonzales EC, Patel KM. 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.
- 12 Capitanucci ML, Iacobelli BD, Silveri M, Mosiello G, De Gennaro M. Long-term urological follow-up of occult spinal dysraphism in children. *Eur J Pediatr Surg*. 1996; 6 (1): 25-6.
- 13 Silveri M, Capitanucci ML, Capozza N, Mosiello G, Silvano A, De Gennaro M. Occult spinal dysraphism: neurogenic voiding dysfunction and long-term urologic follow-up. *Pediatr Surg Int*. 1997; 12: 148-50.
- 14 Mostwin JL. Pathophysiology: the varieties of bladder overactivity. *Urology*. 2002; 60 (5A): 22-6.
- 15 Allen TD. Forty years experience with voiding dysfunction. *BJU Int*. 2003; 92 (1): 15-22.
- 16 Mc Guire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing myelodysplastic patients. *J Urol*. 1981; 126: 205-9.
- 17 Teichman JMH, Scherz HC, Kim KD, Cho DH, Packer MG, Kaplan GW. An alternative approach to myelodysplasia management: aggressive observation and prompt intervention. *J Urol*. 1994; 152: 807-11.
- 18 Yang CC, Mayo ME. Morbidity of dysfunctional voiding syndrome. *Urology*. 1997; 49 (3): 445-48.
- 19 Kuru M. Nervous control of micturation. *Physiol Rev*. 1965; 45:425
- 20 Tanagho EA, Smith DR. Mechanism of urinary continence. I. Embryologic, anatomic and pathologic considerations. *J Urol*. 1968; 100 (5): 640-6.
- 21 Chancellor MB & Blaivas JG. Neurophysiology of micturation. In Chancellor MB & Blaivas JG (Eds.) *Practical Neuro Urology*. Boston: Butterworth-Heinemann Ed. 1995, 9-23.
- 22 Norgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, Djurhuus JC, Hellstrom AL. Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. International Children's Continence Society. *Br J Urol*. 1998; 81 (Suppl 3): 1-16.

- 23 Goellner MH, Ziegler E, Formon SJ. Urination during the first 3 years of life. *Nephron*. 1981; 28: 174-8.
- 24 Jansson UB, Hanson M., Hanson E, Hellstrom A-L, Sillen U. Voiding pattern in healthy children 0 to 3 years old: a longitudinal study. *J Urol*. 2000; 164: 2050-4.
- 25 Ohel G, Haddad S, Samueloff A. Fetal urine production and micturition and fetal behavioral state. *Am J Perinatol*. 1995; 28:174-8.
- 26 Yeung CK, Godley ML, Duffy PG, Ransley PG. Natural filling cystometry in infants and children. *Br J Urol*. 1995; 75 (4): 531-7.
- 27 Bachelard M, Sillen U, Hansson S, Hermansson G, Jodal U, Jacobsson B. Urodynamic pattern in asymptomatic infants: sibling of children with vesico-ureteric reflux. *J Urol*. 1999; 162: 1733-7.
- 28 Hjalmas K, Hoebeke.P, de Paepe H. Lower urinary tract dysfunction and urodynamics in children. *Eur Urol*. 2000; 38 (6): 655-65.
- 29 Rickwood AM. Assessment and conservative management of the neuropathic bladder. *Semin Pediatr Surg*. 2002; 11 (2): 108-19.
- 30 Bauer SB, Labib KB, Dieppa RA. Urodynamic evaluation of boy with myelodysplasia and incontinence. *Urology*. 1977; 10 (4): 354-62.
- 31 Bauer SB. Pediatric neuro-urology. In Krane R, Siroky MB (Eds.) *Clinical Neuro - Urology*. Boston: Little, Brown & Co Ed. 1991
- 32 Chairperson P, Deposito F. Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics: Folic acid for the prevention on neural tube defects. *Pediatrics*. 1999; 104: 325-7.
- 33 Bauer SB. Management of neurogenic bladder dysfunction in children. *J Urol*. 1984; 132 (3): 544-5.
- 34 Bauer SB. The effects and challenges of bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2000; 163 (1): 3
- 35 Lais A, Kasabian NG, Dyro FM, Scott RM, Kelly MD, Bauer SB. The neurosurgical implications of continuous neurourological surveillance of children with myelodysplasia. *J Urol*. 1993; 150 (6): 1879-83.

- 36 Tarcan T, Bauer S, Olmedo E, Khosbin S, Kelly M, Darbey M. Long-term followup of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: Is follow up necessary? *J Urol*. 2001; 165 (2): 564-7.
- 37 Koff SA, Wagner TT, Jayianthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol*. 1998; 160: 1019-22.
- 38 Kasabian NG, Bauer SB, Dyro FM, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. The prophylactic value of clean intermittent catheterization and anticholinergic medication in newborns and infants with myelodysplasia at risk of developing urinary tract deterioration. *Am J Dis Child*. 1992; 146 (7): 840-3.
- 39 Klose AG, Sackett C, Mesronian H-GJ. Management of children with myelodysplasia: urological alternatives. *J Urol*. 1990; 144: 1446-9.
- 40 Joseph DB, Bauer SB, Colodny AH. Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. *Pediatrics*. 1989; 84 (1): 78-82.
- 41 Lowe JB, Furness PD, Barqawi AZ. Surgical management of the neuropathic bladder. *Semin Pediatr Surg*. 2002; 11 (2): 120-7.
- 42 Koff SA & Jayanthi V. Non-neurogenic lower urinary tract dysfunction. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein, AJ (Eds) *Campbell's Urology*. Philadelphia: Saunders (Ed) 2002, 2261-83.
- 43 Nijman RJ. Paediatric voiding dysfunction and enuresis. *Curr Opin Urol*. 2000; 10 (5): 365-70.
- 44 Hellstrom AL, Hanson E, Hansson S, Hjalmas K, Jodal U. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. *Eur J Pediatr*. 1990; 149 (6): 434-7.
- 45 Van Gool JD, Hjalmas K, Tamminen-Mobius T. Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. The International Reflux Study in Children. *J Urol*. 1992; 148 (5 Pt 2):1699-702.
- 46 Barroso UJ & Macedo AJ. Disfunção do trato urinário inferior em crianças. In Macedo AJ, Lima SVC, Streit D, Barroso UJ (Eds.) *Urologia Pediátrica*. São Paulo: Roca Ed. 2004, 33-52.

- 47 Allen TD. Commentary: voiding dysfunction and reflux. *J Urol.* 1992; 148 (5 Pt 2): 1706-7.
- 48 Chandra M, Maddix H, McVicar M. Transient urodynamic dysfunction of infancy: relationship to urinary tract infections and vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1996; 155: 673-7.
- 49 Sillen U. Bladder dysfunction in children with vesico-ureteric reflux. *Acta Paediatr Suppl.* 1999; 88 (431): 40-7.
- 50 Neveus T, von Gotard A, Hoebcke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, Jorgensen TM, Ritting S, Walle JV, Yeung CK, Djurhuus JC. The standardisation of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society (ICCS) International Children's Continence Society report. 2005; (5): available at: <http://www.i-c-c-s.org>
- 51 Homayoon K, Chen JJ, Cummings JM, Steinhardt GF. Voiding dysfunction: outcome in infants with congenital vesicoureteral reflux. *Urology.* 2005; 66 (5): 1091-4.
- 52 Barroso U Jr, Barroso DV, Jacobino M, Vinhaes AJ, Macedo AJ, Srougi M. Etiology of urinary tract infection in scholar children. *Int Braz J Urol.* 2003; 29 (5): 450-4.
- 53 Filgueiras, MF, Lima EM, Sanchez TM, Goulart EM, Menezes AC, Pires CR. Bladder dysfunction: diagnosis with dynamic US. *Radiology.* 2003; 227 (2): 340-4.
- 54 Winberg J. Progressive renal damage from infection with or without reflux. *J Urol.* 1992; 148: 1733-4.
- 55 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.
- 56 Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, Zhao JH, Eng NDC, Fettich J et al. Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19 (10): 1122-6.
- 57 Gleeson FV & Gordon I. Imaging in urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 1991; 66: 1282-3.

- 58** Shortliffe LMD. Urinary tract infections in infants and children. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein, AJ (Eds) Campbell's Urology. Philadelphia: Saunders (Ed) 2002, 1846-84.
- 59** Ransley PG & Risdon RA. (1975) Papillary morphology in infants and young children. Urol Res 3, 111-3.
- 60** Ransley PG & Risdon RA. Reflux and renal scarring. Br J Radiol. 1978; 51:1-35.
- 61** Hodson J, Mailing T., Mc Manamon PJ, Lewis MG. Reflux nephropathy. Kidney Int. 1975; 8: S50-8.
- 62** Koff SA & Murtagh D. The uninhibited bladder in children: effect of treatment on vesicoureteral reflux resolution. Contrib Nephrol. 1984; 39: 211-20.
- 63** Filli R, Friedland G, Govan DE, Fair WR. Development and progression of clubbing and scarring in children with recurrent urinary tract infections. Pediatr Radiol. 1974; 113: 145-53.
- 64** Schulam PG, Kawzshima A, Sandler C, Barron BJ, Lamhi LM, Goldman SM. Urinary tract imaging - basic principles. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein, AJ (Eds) Campbell's Urology. Philadelphia: Saunders (Ed) 2002, 123-66.
- 65** Ditchfield MR, Grimwood K, Cook DJ, Powell HR, Sloane R, Gulati S, de Campo JF. Persistent renal cortical scintigram defects in children 2 years after urinary tract infection. Pediatr Radiol. 2004; 34 (6): 465-71.
- 66** Jequier S & Rousseau O. Sonographic measurements of the normal bladder wall in children. Am J Roentgen. 1987; 149 (3): 563-6.
- 67** Hansson S & Jodal U. Urinary tract infection. In Avner ED, Harmon W, Niaudet P (Eds.) Pediatric Nephrology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (Ed.) 2004
- 68** Soares JF & Siqueira AL. Introdução à estatística médica. Belo Horizonte: Coopmed (Ed.) 2002
- 69** Sarica K, Yagci F, Erturhan S, Yurtseven C. Conservative management of overactive bladder in children: evaluation of clinical and urodynamic results. J PUrol. 2005; in press
- 70** Hellstrom AL, Hjalmas K, Jodal U. Rehabilitation of the dysfunctional bladder in children: method and 3-year followup. J Urol. 1987; 138 (4): 847-9.

- 71 Snodgrass, W. Relationship of voiding dysfunction to urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Urology*. 1991; 38 (4): 341-4.
- 72 Hellerstein S & Linebarger JS. Voiding dysfunction in pediatric patients. *Clin Pediatr*. 2003; 42 (1): 43-9.
- 73 Naseer, S & Steinhardt GF. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *J Urol*. 1997; 158 (2): 566-8.
- 74 Schlager, TA, Dilks S, Trudell J. Bacteriuria in children with neurogenic bladder treated with intermittent catheterization: natural history. *J Pediatr*. 1995; 126 (3): 490-6.
- 75 Linshaw MA. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney Int*. 1996; 50:312-29.
- 76 Miranda BJE, Pareja RR, Barredo JMG, Caffaratti, Bertran PA, Mas AG. Reflujo vesicoureteral asociado a inestabilidad del detrusor. *An Esp Pediatr*. 1997; 47 (3): 245-50.
- 77 Olbing H, Smellie JM, Jodal U, Lax H. New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18 (11): 1128-31.
- 78 Soygur T, Arikan N, Yesilli C, Gogus O. Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. *Urology*. 1999; 54 (5): 905-8.
- 79 McLorie GA, McKenna PH, Jumper BM, Curchill BM, Gilmour RF, Khoury AE. High grade vesicoureteral reflux: analysis of observational therapy. *J Urol*. 1990; 144: 537-40.
- 80 Taylor CM, Corkery JJ, White RH. Micturition symptoms and unstable bladder activity in girls with primary vesicoureteric reflux. *Br J Urol*. 1982; 54 (5): 494-8.
- 81 Holland N, Jackson E, Kazee M, Conrad GR, Ryo UY. Relation of urinary tract infection and vesicoureteral reflux to scars: follow up in 38 patients. *J Pediatr*. 1990; 116: S65-71.
- 82 Gallo D. Urinary retention due to fecal impaction in children. *Pediatrics*. 1970; 45: 292-4.

- 83** O'Regan S, Schick E, Hamburder B, Yasbeck S. Constipation associated with vesicoureteral reflux. *Urology*. 1986; 28: 394-6.
- 84** Vasconcelos M, Lima E, Caiafa L, et al. Voiding Dysfunction in children: pelvic-floor exercises or biofeedback - a randomized study. *Pediatr Nephrol*. 2006; in press.
- 85** Vega-P JM & Pascual LA. High-pressure bladder: an underlying factor mediating renal damage in the absence of reflux? *BJU Int*. 2001; 87 (6): 581-4.
- 86** Andersson KE & Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor - wich is the main mechanism of action? *Eur Urol*. 2003; 43 (1): 1-5.
- 87** Raes A, Hoebeke P, Segaert I, Van Laecke E, Dehoorne J, Vande Walle J. Retrospective Analysis of Efficacy and Tolerability of Tolterodine in Children with overactive Bladder. *Eur Urol*. 2004; 45: 240-4.
- 88** Shapiro E, Becich MJ, Perlman E, Lepor H. Bladder wall abnormalities in myelodysplastic bladders: a computer assisted morphometric analysis. *J Urol*. 1991; 145 (5): 1024-9.
- 89** Deveaud CM, Macarak EJ, Kucich U, Ewalt DH, Abrams WR, Howard PS. Molecular analysis of collagens in bladder fibrosis. *J Urol*. 1998; 160 (4): 1518-27.