

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: NEFROLOGIA
MESTRADO

RESPOSTA URODINÂMICA AO CATETERISMO
VESICAL INTERMITENTE E CLORETO DE
OXIBUTININA EM CRIANÇAS COM
MIELOMENINGOCELE

Cristine Froemming

Porto Alegre
1999

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: NEFROLOGIA
MESTRADO

**RESPOSTA URODINÂMICA AO CATETERISMO
VESICAL INTERMITENTE E CLORETO DE
OXIBUTININA EM CRIANÇAS COM
MIELOMENINGOCELE**

Cristine Froemming

Orientador: Prof. Dr. Walter José Koff

Porto Alegre
1999



*Aos meus pais **Ildo e Sarita Müller***

*Ao meu marido **Nirceu Froemming***

*Aos meus filhos **Klaus e Mariana***

Agradecimentos

Desejo expressar meus agradecimentos:

-
- ao Professor Doutor Walter José Koff, meu orientador, pelo apoio e estímulo que me prestou;
 - ao Professor Doutor Carlos Ary Vargas Souto, chefe do Serviço de Urologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre, pela oportunidade de fazer parte do seu Serviço;
 - ao Doutor Cláudio Luís Martins Lima, chefe do Serviço de Urodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela oportunidade de utilizar o seu Serviço para realizar os exames urodinâmicos;
 - ao grupo de Nefrologia Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio, pela colaboração;
 - aos médicos e integrantes do GAM – Grupo de Apoio à Mielomeninogocite do Hospital da Criança Santo Antônio, pelo apoio;
 - à Comissão Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Nefrologia, pela oportunidade que me proporcionou;
 - a acadêmica Virgínia Müller, pelo auxílio nos exames urodinâmicos;
 - ao Professor Doutor Mário Wagner, pela elaboração da análise estatística;
 - a Clair Azevedo, pela digitação e confecção da arte-final.

Em especial,

- aos pacientes e suas famílias, pela colaboração fundamental na execução deste trabalho;

- aos meus familiares e amigos que me acompanharam em mais uma jornada.

Thoughts of a Parent

My son was hurt, at birth.

*Hurt; - even before he had a
chance to hurt himself.*

*Somehow it doesn't seem right,
Yet his life is a miracle.*

We suffer, my wife and I

For ourselves, and for Noach too.

*Wondering if for him, the
future is something to look
forward to,*

Or something to avoid.

But for now,

I would like it known,

That anyone who tries to give

my son more hope in Tomorrow,

Receives from me my

Eternal gratitude.

De: McLaughlin J.; Shurtleff D.B. Management of the newborn
with myelodysplasia. **Clin. Pediatr.**, 18:463, 1979.

Sumário

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE ABREVIACÕES

RESUMO

SUMMARY

1 – INTRODUÇÃO	24
1.1 – Histórico	24
1.2 – Revisão da Literatura	25
<i>1.2.1 – Embriologia</i>	25
<i>1.2.2 – Etiologia</i>	27
<i>1.2.3 – Patogênese</i>	28
1.2.3.1 – Função Vesicoesfincteriana.....	28
1.2.3.2 – Hidronefrose.....	29
1.2.3.3 – Refluxo Vesicoureteral.....	31
1.2.3.4 – Cicatriz Renal	32
<i>1.2.4 – Aspectos Urodinâmicos</i>	33
1.2.4.1 – Técnica.....	33
1.2.4.2 – Pressão de Perda do Detrusor	35
1.2.4.3 – Pressão Intravesical.....	36
1.2.4.4 – Complacência Vesical.....	36
1.2.4.5 - Contrações Vesicais Não-Inibidas.....	37
1.2.4.6 - Capacidade Vesical	38
1.2.4.7 - Esfíncter Uretral Externo.....	39
<i>1.2.5 – Cateterismo Vesical Intermitente</i>	40
<i>1.2.6 – Cloreto de Oxibutinina</i>	43
1.3 – Justificativa do Estudo	45
1.4 – Hipótese	46

1.5 – Objetivos	47
1.5.1 – <i>Objetivo Geral</i>	47
1.5.2 – <i>Objetivos Específicos</i>	47
2 – CASUÍSTICA E MÉTODO	50
2.1 – Delineamento do Estudo	50
2.2 – Variáveis Estudadas	50
2.2.1 – <i>Primárias</i>	50
2.2.2 – <i>Secundárias</i>	51
2.2.3 – <i>Intervenção</i>	51
2.2.4 – <i>Desfecho</i>	51
2.3 – Amostra	52
2.3.1 – <i>Critérios de Inclusão</i>	52
2.3.2 – <i>Critérios de Exclusão</i>	52
2.3.3 – <i>Características dos Pacientes</i>	52
2.4 – Definições Gerais	53
2.4.1 – <i>Pressão de Perda do Detrusor</i>	53
2.4.2 – <i>Pressão Intravesical</i>	53
2.4.3 – <i>Complacência Vesical</i>	54
2.4.4 – <i>Contrações Vesicais Não-Inibidas</i>	54
2.4.5 – <i>Capacidade Vesical</i>	54
2.4.6 – <i>Esfíncter Uretral Externo</i>	54
2.4.7 – <i>Hidronefrose</i>	55
2.4.8 – <i>Refluxo Vesicoureteral</i>	55
2.4.9 – <i>Cicatriz Renal</i>	55
2.5 – Método	56
2.6 – Análise Estatística	57
2.7 – Aspectos Éticos	58
2.8 – Equipe de Trabalho	58
3 – RESULTADOS	60
3.1 – Pacientes	60
3.2 – Urodinâmica Inicial	61
3.2.1 – <i>Pressão de Perda do Detrusor</i>	61

3.2.2 – Pressão Intravesical	61
3.2.3 – Complacência Vesical	62
3.2.4 – Contrações Vesicais Não-Inibidas	64
3.2.5 – Capacidade Vesical	65
3.2.6 – Esfíncter Uretral Externo	67
3.2.7 – Hidronefrose	69
3.2.8 – Refluxo Vesicoureteral	72
3.2.9 – Cicatrizes Renais.....	73
3.3 – Urodinâmica Final.....	74
3.3.1 – Pressão Intravesical	75
3.3.2 – Complacência Vesical	76
3.3.3 – Contrações Vesicais Não-Inibidas.....	77
3.3.4 – Capacidade Vesical	78
4 – DISCUSSÃO	81
4.1 – Pacientes.....	82
4.2 – Urodinâmica Inicial	83
4.2.1 – Pressão de Perda do Detrusor.....	83
4.2.2 – Pressão Intravesical	85
4.2.3 – Complacência Vesical	87
4.2.4 – Contrações Vesicais Não-Inibidas.....	89
4.2.5 – Capacidade Vesical	91
4.2.6 – Esfíncter Uretral Externo.....	93
4.2.7 – Hidronefrose	95
4.2.8 – Refluxo Vesicoureteral	98
4.2.9 – Cicatriz Renal.....	99
4.3 – Urodinâmica Final.....	100
4.3.1 – Pressão Intravesical	101
4.3.2 – Complacência Vesical	102
4.3.3 – Contrações Vesicais Não-Inibidas.....	103
4.3.4 – Capacidade Vesical	104
5 – CONCLUSÕES.....	107

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
---------------------------------------------	-----

ANEXOS

Lista de Tabelas

Tabela I	Média da pressão intravesical nos dois grupos estudados	62
Tabela II	Média da complacência vesical nos dois grupos estudados	63
Tabela III	Média das contrações não-inibidas nos dois grupos estudados	64
Tabela IV	Média da capacidade vesical nos dois grupos estudados	66
Tabela V	Porcentagem da pacientes com diferentes níveis de pressão intravesical, complacência vesical, contrações não-inibidas e capacidade vesicais de acordo com o tipo de inervação esfinteriana.....	68
Tabela VI	Porcentagem de pacientes com hidronefrose, refluxo vesicoureteral e cicatriz renal de acordo com a pressão de perda do detrusor.....	70
Tabela VII	Porcentagem de pacientes com hidronefrose, refluxo vesicoureteral e cicatriz renal de acordo com o tipo de inervação esfinteriana	71
Tabela VIII	Média da pressão intravesical, complacência vesical, contrações não-inibidas e capacidade vesical pré e pós tratamento com cateterismo vesical intermitente e cloreto de oxibutinina.....	74

Lista de Figuras

Figura 1	Pressão intravesical nos grupos com baixa e alta pressão de perda do detrusor	62
Figura 2	Complacência vesical nos grupos com baixa e alta pressão de perda do detrusor	63
Figura 3	Contrações não-inibidas nos grupos com baixa e alta pressão de perda do detrusor	65
Figura 4	Capacidade vesical nos grupos com baixa e alta pressão de perda do detrusor	66
Figura 5	Distribuição da capacidade vesical inicial apresentada pelos pacientes conforme o cálculo da capacidade esperada para a idade do paciente	67
Figura 6	Porcentagem de pacientes com baixa e alta pressão de perda do detrusor de acordo com o tipo de inervação esfinteriana.....	68
Figura 7	Capacidade vesical apresentada nos pacientes com e sem hidronefrose	69
Figura 8	Distribuição da hidronefrose conforme o tipo de inervação esfinteriana	71
Figura 9	Distribuição dos pacientes com e sem refluxo vesicoureteral de acordo com a pressão de perda do detrusor	72
Figura 10	Capacidade vesical nos pacientes com e sem cicatriz renal	73
Figura 11	Média da pressão intravesical pré e pós tratamento	75
Figura 12	Média da complacência vesical pré e pós tratamento.....	76
Figura 13	Média das contrações não-inibidas pré e pós tratamento.....	77
Figura 14	Média da capacidade vesical pré e pós tratamento	78

Lista de Quadros

Quadro 1	Escore de hostilidade para pacientes com mielomeningocele	40
Quadro 2	Distribuição dos pacientes tratados de acordo com os parâmetros urodinâmicos atingidos	79

Lista de Abreviaturas

µg	Microgramas
DTPA	Cintilografia renal com ácido dietilenetriaminopentaacético
DMSA	Cintilografia renal com ácido dimercaptosuccínico
ml	Mililitros
cmH₂O	Centímetros de água
ml/cmH₂O	Mililitros por centímetros de água
kg	Quilogramas
mg	miligramas
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro

RESUMO

RESUMO

Examinamos urodinamicamente 46 crianças com mielomeningocele que foram classificadas em pressão de perda do detrusor maior de 40 cmH₂O (33 pacientes) ou menor de 40 cmH₂O (13 pacientes). As variáveis estudadas foram: idade, sexo, pressão intravesical, complacência vesical, contrações vesicais não-inibidas, capacidade vesical, tipo de esfíncter, hidronefrose, refluxo vesicoureteral e cicatriz renal.

Os pacientes com pressão de perda do detrusor maior de 40 cmH₂O foram tratados com cateterismo vesical intermitente limpo 4 x/dia e cloreto de oxibutinina na dose de 0,2 mg/kg/dose 3 x/dia. Após 30 dias de tratamento, avaliamos a resposta urodinâmica da pressão intravesical, complacência vesical, contrações vesicais não-inibidas e capacidade vesical.

A idade dos pacientes com pressão de perda alta é significativamente maior. O sexo não foi significativamente diferente entre os dois grupos.

A pressão intravesical e contrações vesicais não-inibidas são significativamente maiores nos pacientes com pressão de perda alta e a complacência vesical é significativamente menor nestes casos. Não houve correlação significativa entre capacidade vesical e pressão de perda. Também não houve correlação significativa entre o

tipo de esfíncter e a capacidade vesical, contrações não-inibidas e pressão intravesical. Os pacientes com dissinergia apresentam significativamente menor complacência vesical e aqueles com sinergia apresentam significativamente maior complacência vesical. A dissinergia esteve significativamente associada aos pacientes com pressão de perda alta.

Os pacientes com hidronefrose apresentam significativamente maior capacidade vesical e estão correlacionados significativamente com dissinergia e cicatriz renal. Não houve correlação significativa entre hidronefrose e pressão intravesical, complacência vesical, contrações vesicais não-inibidas e pressão de perda. Também não houve correlação significativa entre refluxo vesicoureteral e capacidade vesical, pressão intravesical, complacência vesical, contrações vesicais não-inibidas, tipo de esfíncter e pressão de perda, mas houve associação significativa com hidronefrose e cicatriz renal. Os pacientes com cicatriz renal apresentam significativamente maior capacidade vesical, mas não houve correlação significativa entre cicatriz renal e pressão intravesical, complacência vesical, contrações vesicais não-inibidas, tipo de esfíncter e pressão de perda.

A média da pressão intravesical inicial era 60,5 cmH₂O e diminuiu significativamente para 50,2 cmH₂O após o tratamento. A complacência vesical média era 2,8 ml/cmH₂O inicialmente e aumentou significativamente para 5,2 ml/cmH₂O. A média das contrações vesicais não-inibidas inicial era 37 cmH₂O e diminuiu significativamente para 11,4 cmH₂O. A capacidade vesical média inicial era 133,9 ml e aumentou significativamente para 215,3 ml.

Houve significativa melhora nos parâmetros urodinâmicos com o tratamento que, contudo, não conseguiu atingir valores considerados normais. Isto pode ser

explicado pelas alterações viscoelásticas que já tenham ocorrido nestas bexigas e pela provável presença de outros neurotransmissores envolvidos na neurofisiologia patológica. Este trabalho deixa em aberto a possibilidade de que doses mais elevadas de cloreto de oxibutinina usadas por períodos mais prolongados possam ter efeitos benéficos adicionais aos aqui demonstrados.

SUMMARY

SUMMARY

We performed urodynamic examination in 46 children who were separated in two categories: a) detrusor leak point pressure higher than 40 cmH₂O (33 patients) and b) lower than 40 cmH₂O (13 patients). The variables studied were: age, sex, bladder pressure, bladder compliance, uninhibited bladder contractions, bladder capacity, type of sphincter, hydronephrosis, vesicoureteral reflux and presence of renal scars.

The patients with detrusor leak point pressure higher than 40 cmH₂O were treated with clean intermittent bladder catheterization four times a day and oxybutynin chloride 0,2 mg/kg/dose three times a day. After 30 days of treatment, we re-evaluated the following urodynamic parameters: bladder pressure, bladder compliance, uninhibited bladder contraction and bladder capacity.

Patients with high leak point pressure are significantly older. Sex distribution was not significantly different between the two groups.

The bladder pressure and uninhibited bladder contractions are significantly higher in the high leak point pressure patients and the bladder compliance is significantly lower in these cases. There was no significantly correlation between bladder capacity and leak point pressure. Neither there was a significant correlation between the type of sphincter and bladder capacity, uninhibited bladder contractions and bladder pressure.

Patients with dyssynergia have significantly lower bladder compliance and those with synergy have significantly higher bladder compliance. There is a significant relationship between dyssynergia and high leak point pressure patients.

The patients with hydronephrosis have significantly higher bladder capacity and are significantly correlated with dyssynergia and renal scarring. There was no statistically significant correlation between hydronephrosis and bladder pressure, bladder compliance, uninhibited bladder contractions and leak point pressure. Neither there was a significant correlation between vesicoureteral reflux and bladder capacity, bladder pressure, bladder compliance, uninhibited bladder contractions, type of sphincter and leak point pressure, but a significant relationship between hydronephrosis and renal scar was found. The patients with renal scar have significantly higher bladder capacity, but there was no significant correlation between renal scar and bladder pressure, bladder compliance, uninhibited bladder contractions, type of sphincter and leak point pressure.

The initial mean bladder pressure was 60.5 cmH₂O and decreased significantly to 50.2 cmH₂O after the treatment. The mean bladder compliance was 2.8 ml/cmH₂O initially and increased significantly to 5.2 ml/cmH₂O. The initial mean uninhibited bladder contractions were 37 cmH₂O and decreased significantly to 11.4 cmH₂O. The initial mean bladder capacity was 133.9 ml and increased significantly to 215.3 ml.

A significant improvement in the urodynamic parameters was found with the proposed treatment. However, this improvement does not reach the state of normality, which can be explained by the viscoelastic modifications that had already occurred in these

bladders and by the appearance of others neurotransmitters most likely involved in the neuropathophysiology of this condition.

The present work leaves open the possibility that higher doses of oxybutynin chloride for more prolonged periods may lead to additional beneficial effects.

1 – INTRODUÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Histórico

O termo espinha bífida foi primeiramente introduzido por Nicolaus Tulp em 1641 (MONTEIRO, 1991).

Nas últimas décadas ocorreram mudanças radicais no tratamento das crianças com mielomeningocele. Antes de 1950, as crianças não eram tratadas e a maioria morria na infância. A partir de 1950, o tratamento utilizado era a derivação urinária e somente em 1972, com a difusão do cateterismo intermitente limpo preconizado por Lapidés, revolucionou-se o tratamento apresentando importante melhora nos resultados (LAPIDES e colaboradores, 1972).

Nos últimos 30 anos, com o advento da urodinâmica, tornou-se possível classificar os diversos tipos de disfunção vesical. Os primeiros relatos sobre cistometria datam de 1882 quando Mosso e Pellicani registraram a pressão intravesical durante o enchimento da bexiga (MOSSO e PELLICANI, 1882). O termo urodinâmica foi introduzido por Zinner e Pacquin em 1963 e se refere primariamente ao método e técnicas que permitem registrar a dinâmica miccional (ZINNER e PACQUIN, 1963).

A terminologia usada na urodinâmica foi padronizada pela *International Continence Society* (INTERNATIONAL CONTINENCE SOCIETY, 1976).

Fármacos cada vez mais específicos, novas técnicas cirúrgicas e a propagação do cateterismo intermitente possibilitaram a diminuição significativa de deterioração do trato urinário superior e a obtenção de continência urinária. A qualidade de vida destas crianças melhorou sobremaneira. Atualmente, a mielomeningocele é a causa de 0,75 - 1,3% dos pacientes em insuficiência renal terminal nos países desenvolvidos (CHURCHILL e colaboradores, 1992).

1.2 – Revisão da Literatura

1.2.1 – Embriologia

Durante a 4^a à 8^a semana de gestação o disco de ectoderma se modifica sob a influência da notocorda. As margens laterais se elevam em pregas neurais e a parte mediana se deprime em sulco neural. Gradualmente estas pregas neurais elevadas se aproximam do plano mediano e se fundem. Esta fusão inicia-se na região do futuro pescoço e prossegue em direção cefálica e caudal, formando-se assim o tubo neural (LANGMAN, 1977a). Enquanto isso, o mesênquima diferencia suas células que migram para contornar o tubo neural, formando cada vértebra respectivamente. Quando este processo é prejudicado, ocorrem fusões imperfeitas ou não-união dos arcos vertebrais. A continência vesical se torna possível a partir da 16^a semana de

gestação quando o músculo do esfíncter uretral circunda a uretra. A distensão mecânica da bexiga pode estimular a muscularização vesical. No final da gestação a bexiga se esvazia com um volume aproximado de 16 ml a cada 90 minutos (WLADIMIROFF e CAMPELL, 1974).

Espinha bífida significa a falta de fechamento dorsal do arco vertebral, não havendo a formação do processo espinhoso. Ela é chamada de oculta quando o defeito é coberto por pele e não perceptível, exceto por tufo de pêlos, malformação vascular, lipoma ou reentrância na pele. Ocorre em 5% da população em geral. A medula e nervos são normais, sem sintomatologia neurológica. Se o número de vértebras afetadas excede a duas, as meninges espinais protudem pela abertura, cobertas por pele, em saco visível na superfície, caracterizando uma meningocele. Quando este saco é grande, pode conter também medula espinhal e nervos recobertos por delgada membrana, ao que chamamos de meningomielocele (LANGMAN, 1977b). As regiões mais afetadas são por ordem decrescente: lombo-sacra (47%), lombar (26%), sacral (20%), torácica (5%) e cervical (2%) (D'ANCONA, 1995).

A incidência é de 1:1000 nascimentos nos Estados Unidos e vem diminuindo nos últimos 10 anos (STEIN e colaboradores, 1982). A chance de ter um segundo filho com mielomeningocele é de 2 - 5% e esta incidência dobra quando mais de um membro familiar está acometido. Mulheres primigestas com mais de 35 anos apresentam uma chance dobrada de terem um filho comprometido. A proporção de meninas para meninos é de 1:0,7.

1.2.2 - Etiologia

A etiologia da mielomeningocele ainda é desconhecida. Em 1972 foi relatada uma concordância entre anencefalia e mielomeningocele com o pico anual da incidência da *potato blight* (uma imperfeição bolorenta da batata), durante anos sucessivos e em distribuição geográfica na Inglaterra, Gales, América do Norte e Taiwan (RENEWICK, 1972). A aminopterina, composto do grupo dos antimetabólitos, é um antagonista do ácido fólico e foi considerado um agente teratogênico em casos onde falhou em provocar o abortamento. Os filhos apresentavam anencefalia, mielomeningocele, hidrocefalia, fendas labiais e palatinas (WARKANY e colaboradores, 1959).

Como prevenção, tem-se preconizado a ingestão materna pré-gestacional de 400 µg de folato por dia, o que reduz a incidência de mielomeningocele em 50% (LAURENCE e colaboradores, 1981; MRC VITAMIN STUDY RESEARCH GROUP, 1991; CZEIZEL e DUDAS, 1992).

A mielomeningocele pode ser diagnosticada intra-útero através da ultrassonografia e da determinação dos níveis de alfafetoproteína. Esta consiste em uma glicoproteína produzida pelo *yolk sac* e pelo fígado fetal e é eliminada pela urina e pela pele antes da queratinização que ocorre por volta da vigésima semana de gestação. Através do defeito neural ela atinge o líquido amniótico e o sangue materno em níveis mais elevados do que o normal. Quando os níveis séricos maternos na décima sexta semana ultrapassam 2,5 vezes o valor normal, justifica-se uma amniocentese para confirmação diagnóstica.

1.2.3 – Patogênese

1.2.3.1 – Função Vesicoesfincteriana

A função da bexiga é de armazenar a urina com capacidade funcional e a baixas pressões de enchimento e de esvaziamento, ficar com um resíduo pós-miccional mínimo e ser um ato voluntário. Na bexiga neurogênica, como ocorre na mielomeningocele, um ou mais destes fatores estão alterados. A lesão neurológica depende de quais elementos neurais evaginaram, sendo que o nível vertebral não oferece uma informação consistente porque as raízes comprometidas podem variar de 1 a 3 vértebras proximal e/ou distalmente ao defeito (WYNDAELE e de SY, 1985). Também não há correlação consistente entre os aspectos radiológicos do trato urinário e os achados urodinâmicos (EKLÖF e NAGLO, 1985).

A inervação autônoma da bexiga é pela via simpática (colo vesical e uretra proximal) e parassimpática (detrusor). A inervação somática pelo nervo pudendo é para o esfíncter estriado. Os nervos simpáticos pré-ganglionares vem de T10- L2 e se dirigem para os gânglios pré-vertebrais onde dão origem às fibras pós-ganglionares que terminam na parede vesical e uretra. O neurotransmissor é a norepinefrina e as terminações alfa-adrenérgicas causam contração do colo vesical e da uretra proximal. Existem algumas fibras beta-adrenérgicas que relaxam o domus vesical (WILLIMS e colaboradores, 1988). A via eferente parassimpática se origina em S2, S3 e S4 e através do nervo pélvico fazem conexão com o gânglio na superfície da bexiga, dando origem às fibras pós-ganglionares. O neurotransmissor é a acetilcolina e causa

contração do detrusor. O músculo estriado do esfíncter uretral externo é innervado pelo nervo pudendo, cujas fibras somáticas se originam em S2, S3 e S4. A micção é o resultado da integração coordenada entre a via autônoma e somática (de GROAT e STEERS, 1990).

As lesões na mielomeningocele são consideradas mistas e não puras como no caso dos traumatismos medulares. Por isso, o elemento essencial na avaliação dos pacientes com mielomeningocele é o entendimento funcional do trato urinário inferior através da urodinâmica (BAUER e colaboradores, 1984).

O crescimento desigual dos corpos vertebrais e da medula malformados pode complicar o quadro neurológico futuro, ao que chamamos de medula presa (SPINDEL e colaboradores, 1987). Isto ocorre nos períodos de crescimento corporal rápido como no início da infância e na puberdade (LAIS e colaboradores, 1993; BEGGER e colaboradores, 1986).

1.2.3.2 – Hidronefrose

A hidronefrose ocorre quando a pressão intravesical ultrapassa a pressão gerada pelo peristaltismo ureteral (McGUIRE e colaboradores, 1981; WESTON e colaboradores, 1989). Estudo realizado durante cintilografia renal com ácido dietilenetriaminopentaacético (DTPA) em que amostras seqüenciais de sangue foram coletadas para medir o clearance do radioisótopo, o qual se correlaciona bem com a taxa de filtração glomerular, demonstrou-se que ocorre um decréscimo na filtração

glomerular significativamente e simultaneamente ao início de pressões elevadas na bexiga que eram assim produzidas com a infusão de soro fisiológico na mesma a pressões maiores de 35 cm H₂O (STEINHARDT e colaboradores, 1988). Foi também evidenciado uma curva de padrão obstrutivo quando o volume da bexiga atingia pressões intravesicais de 40 cmH₂O (ZWIERS e colaboradores, 1987).

Dois parâmetros radiológicos foram associados significativamente com hidronefrose: a espessura da parede vesical e a presença de refluxo vesicoureteral. Os parâmetros urodinâmicos correlacionados significativamente com hidronefrose foram: pressão intra-uretral, capacidade vesical igual ou menor daquela esperada para a idade e dissinergia vesicoesfincteriana (McLORIE e colaboradores, 1988). McGuire sustenta a explicação de que ocorre uma cascata reversa de efeitos urodinâmicos iniciados no mecanismo de controle uretral que é refletido em uma função vesical alterada, que por sua vez está associada com refluxo vesicouretral, resultando em hidronefrose e cicatriz renal (McGUIRE e colaboradores, 1983).

Embora Teichman não tivesse encontrado correlação entre parâmetros urodinâmicos e deterioração renal (TEICHMAN e colaboradores, 1994), inúmeros trabalhos corroboram o contrário (SIDI e colaboradores, 1986; GHONIEM e colaboradores, 1990; GALLOWAY e colaboradores, 1991; HERNANDEZ e colaboradores, 1994). Os seguintes parâmetros urodinâmicos estão associados significativamente com deterioração renal: complacência < 9 ml/cmH₂O, pressão de perda > 40 cmH₂O e dissinergia detrusoresfincteriana (KURZROCK e POLSE, 1998).

A incidência de hidronefrose pode variar de 20 a 48% se forem incluídos os pacientes com refluxo vesicoureteral. Se estes forem excluídos a incidência é de 24% e

com tratamento clínico ocorre resolução da hidronefrose em 45% dos casos (KURZROCK e POLSE, 1998).

1.2.3.3 – Refluxo Vesicoureteral

O refluxo vesicoureteral secundário à bexiga neurogênica, assim como a hidronefrose, é uma complicação de altas pressões intravesicais (McLORIE e colaboradores, 1988; STEINHARDT e colaboradores, 1986). Quando estas pressões não são devidamente controladas a incidência de refluxo vesicoureteral pode variar entre 22 e 40% (KAPLAN e FIRLIT, 1983; CASS e colaboradores, 1984). A importância do tratamento precoce nos pacientes com altas pressões intravesicais foi demonstrado no trabalho que relatou a incidência de refluxo vesicoureteral naqueles tratados profilaticamente e naqueles que foram mantidos em observação: 15% e 80%, respectivamente (EDELSTEIN e colaboradores, 1995). Ocorre uma chance maior de refluxo vesicoureteral nos pacientes do sexo feminino (BAUER e colaboradores, 1982). Com o tratamento clínico, 21% dos pacientes resolvem completamente o refluxo vesicoureteral (KURZROCK e POLSE, 1998).

Como o refluxo vesicoureteral é o fator mais importante associado à cicatriz renal, considera-se que a instituição de tratamento precoce para evitar o refluxo possa diminuir a incidência de lesão renal. Se o refluxo vesicoureteral estiver associado a infecções urinárias, o risco de cicatriz renal é iminente. A principal causa de infecção urinária é a estase que muitas vezes acompanha a bexiga neurogênica. O prognóstico

destes pacientes foi radicalmente beneficiado com o advento do cateterismo intermitente (LAPIDES e colaboradores, 1972). Verificou-se que 60% dos pacientes em cateterismo intermitente apresentam bacteriúria assintomática com a técnica não-estéril e que não necessitam de antibioticoterapia.

Erros na interpretação urodinâmica podem ocorrer nos pacientes que apresentam refluxo vesicoureteral maciço. A capacidade pode estar aumentada e a pressão vesical diminuída devido ao escape de líquido para o ureter e pelve renal. Quando os meatos ureterais foram ocluídos com um cateter de Fogarty, verificou-se que a capacidade diminuiu em torno de 16% e que a pressão intravesical aumentou em média 33% (WOODSIDE e BORDEN, 1982). Torna-se importante reconhecer estes aspectos especialmente nos pacientes que serão submetidos à reimplante vesicoureteral, a fim de evitar um insucesso cirúrgico.

1.2.3.4 – Cicatriz Renal

Retrações no parênquima renal podem ser visualizadas na urografia excretora, mas a cintilografia com ácido dimercaptosuccínico (DMSA) apresenta maior sensibilidade em demonstrar áreas fotopênicas compatíveis com cicatriz renal (MERRICK e colaboradores, 1980).

Ocorre perda progressiva de função renal nos pacientes que apresentam hidronefrose e, principalmente, refluxo vesicoureteral. A associação destes com infecção urinária torna o risco de deterioração renal mais aumentado ainda. Quando ana-

lisados em relação à idade por ocasião do primeiro atendimento, verificou-se que 36% dos pacientes apresentavam o trato urinário alterado até o sexto ano de vida e que 80% o apresentavam alterado após o sexto ano de vida. Quanto à resposta ao tratamento clínico instituído, observou-se que 81% daqueles menores de seis anos evoluíam bem, enquanto que somente 40% dos maiores de 6 anos respondiam ao tratamento (MONTEIRO e D'ANCONA, 1991).

1.2.4 – Aspectos Urodinâmicos

1.2.4.1 - Técnica

O pequeno paciente deve ser preparado para o exame através de uma explicação clara e compreensível daquilo que vai ser realizado. O ambiente deve conter alguns brinquedos e os pais devem acompanhar o exame para que ele se sinta mais seguro. Evita-se usar sedativos para tornar o exame o mais participativo possível, embora o uso de midazolam provou não alterar a dinâmica vesicoesfincteriana (BOZKURT e colaboradores, 1996). Raramente os pacientes mielodisplásicos conseguem vir ao exame com a bexiga cheia a fim de realizar uma urofluxometria.

O cateter uretral de 2 vias deve estar de acordo com o tamanho da uretra do paciente e a uretra deve ser anestesiada com Xylocaína geléia 1%. Se disponível, deve-se utilizar o cateter de 3 vias para avaliar a pressão intra-uretral concomitantemente com a cistometria. O resíduo urinário é medido. A infusão de água destilada a 37° cen-

tígrados com velocidade de 10 ml/minuto é preferível à infusão de gás carbônico porque permite medir a pressão de perda do detrusor e/ou de Valsalva (BRADLEY e colaboradores, 1975). A velocidade de infusão recomendada deve corresponder a 10% da capacidade esperada para a idade por minuto. Infusões rápidas podem diminuir a complacência e minimizar as contrações não-inibidas (TURNER-WARWICK, 1975; JOSEPH, 1992).

Um cateter de balão colocado no reto é zerado na altura da sínfese púbica e mede a pressão intra-abdominal. Com isto, pode-se registrar os aumentos de pressão ocasionados por movimentos ou esforços, que devem ser descontados da pressão gerada pelo detrusor (BAUER, 1979).

O paciente com mielomeningocele dificilmente consegue promover uma micção voluntária a fim de realizar uma medida do fluxo-pressão no final do enchimento vesical. Se não houver perda de líquido em torno do cateter durante o enchimento vesical (pressão de perda do detrusor), pode-se verificar a pressão com que escapa urina durante o esforço (pressão de perda com Valsalva) utilizando-se a manobra de Credé ou de Valsalva.

A eletromiografia pode ser realizada com eletrodos de superfície peri-anais ou através de eletrodos de agulha 24 colocados diretamente no esfínter uretral externo (DIOKNO e colaboradores, 1974; BLAIVAS e colaboradores, 1977; MAIZELS e FIRLIT, 1979). O registro é mantido durante todo o exame para avaliar a atividade esfinteriana durante o enchimento e esvaziamento vesical se for o caso. Para diminuir o desconforto das agulhas num paciente com sensibilidade perineal preservada, utiliza-se o anestésico tópico EMLA no períneo 45 minutos antes do exame.

1.2.4.2 - Pressão de Perda do Detrusor

É a pressão na qual ocorre perda de urina em volta do cateter. Quando é superior a 40 cmH₂O ocorre risco significativo de desenvolver dano renal (McGUIRE e colaboradores, 1981; VanGOOL, 1983). Ghoniem comparou a pressão de perda do detrusor entre pacientes mielodisplásicos com e sem deterioração do trato urinário superior e verificou que os primeiros apresentavam pressão de 42,3 cmH₂O e os sem deterioração tinham pressão de 26,1 cmH₂O (P = 0,019) (GHONIEM e colaboradores, 1990). A pressão de perda com Valsalva é a pressão que causa perda de urina quando aumenta a pressão abdominal sem haver contração vesical associada. Valores abaixo de 60 cmH₂O são considerados como deficiência esfinteriana significativa e se constitui num dado importante na orientação terapêutica e avaliação dos resultados (WAN e colaboradores, 1993; McGUIRE e colaboradores, 1993).

1.2.4.3 - Pressão Intravesical

A pressão não deve variar mais do que 10 cmH₂O ao passar do estado vazio a cheio. Pressões de enchimento vesical menores de 40 cmH₂O podem predizer uma boa evolução do trato urinário (LANDAU e colaboradores, 1994b). Há risco de lesão renal quando a pressão do detrusor ultrapassa os 40 cmH₂O (McGUIRE e colaboradores, 1981). Para não haver interferência com a pressão intra-abdominal que pode aumentar durante os movimentos ou esforços, faz-se o seguinte cálculo:

Pressão detrusor = Pressão vesical – Pressão abdominal

1.2.4.4 – Complacência Vesical

É a alteração da pressão intravesical para uma determinada alteração de volume, ou seja, é a habilidade de acomodar volumes crescentes de líquido. Ela é calculada pela fórmula:

Volume final – Volume inicial

Pressão final – Pressão inicial

Ficou demonstrado que crianças enuréticas sem lesão neurológica ou anatômica apresentam uma complacência final de 10,6 ml/cmH₂O e que nos pacientes com mielomeningocele a complacência final foi de 3,3 ml/cmH₂O (P < 0,01) (GHONIEM e colaboradores, 1989). Aproximadamente, 63% dos pacientes mielodisplásicos apresentam uma complacência reduzida (FROEMMING e colaboradores, 1989) e estes achados são mais proeminentes em crianças maiores. A complacência vesical varia significativamente nos pacientes que apresentam deterioração do trato urinário. Estes apresentam em média 4,5 ml/cmH₂O e aqueles sem deterioração apresentam em torno de 11,3 ml/cmH₂O (P = 0,001) (GHONIEM e colaboradores, 1990).

1.2.4.5 – Contrações Vesicais Não-Inibidas

A bexiga deve se manter estável durante toda a fase de enchimento. Quando ocorrem contrações involuntárias do detrusor e elas são maiores de 40 cmH₂O, considera-se prejudicial ao trato urinário. As contrações não-inibidas devem ser referidas quanto ao volume em que elas ocorrem, quanto à amplitude e quanto ao número. Os pacientes com lesão suprasacral desenvolvem contrações não-inibidas a volumes significativamente menores quando comparados a pacientes com obstrução infravesical (SUSSET, 1979). Ocorrem contrações não-inibidas em 49-62% dos pacientes com mielomeningocele (WEBSTER e colaboradores, 1986; FROEMMING e colaboradores, 1989).

1.2.4.6 – Capacidade Vesical

É o volume em que ocorre desejo iminente de urinar ou desconforto suprapúbico. Para crianças o cálculo da capacidade é (KOFF, 1983; FAIRHURST e colaboradores, 1991):

Menores de 1 ano = 10 ml/ kg

Maiores de 1 ano = idade (anos) + 2 x 30

Um estudo avaliando a capacidade vesical em crianças acordadas na qual a cistografia radioisotópica foi normal, encontrou duas fórmulas para calcular a capaci-

dade. Para crianças menores de 2 anos a capacidade (ounces) = $2 \times \text{idade (anos)} + 2$ e para crianças maiores ou igual a 2 anos a capacidade (ounces) = $\text{idade (anos)} \div 2 + 6$, sabendo-se que 1 onça equivale a 28,35 g (KAEFER e colaboradores, 1997). Volumes abaixo de 60% da capacidade esperada para a idade são considerados inadequados para um bom reservatório (de BADIOLA e colaboradores, 1992). A diminuição da capacidade vesical pode ocorrer devido à deposição de colágeno entre as fibras musculares e no interior das mesmas. A diminuição da concentração de elastina no espaço intermuscular também altera a capacidade vesical (SANDBERG e colaboradores, 1981; CORTIVO e colaboradores, 1981; GILPIN e colaboradores, 1985; KIM e colaboradores, 1991; SHAPIRO e colaboradores, 1991).

1.2.4.7 – Esfíncter Uretral Externo

A eletromiografia do esfíncter uretral externo é um parâmetro importante numa avaliação urodinâmica. O registro pode ser obtido com eletrodos de agulha inseridos diretamente na região do esfíncter, através de eletrodos de superfície colocados na região peri-anal ou por intermédio de um plug anal (MAIZELS e FIRLIT, 1979). Se não for possível obter nenhum registro mioelétrico, considera-se que há uma denervação do mesmo. Durante a micção ou contração não-inibida deve ocorrer relaxamento completo do esfíncter, que é manifestado através do silêncio eletromiográfico. A este fenômeno denomina-se de atividade sinérgica. Quando não

ocorrer este silêncio ou até mesmo aumentar a atividade mioelétrica, considera-se uma dissinergia. Esta condição origina uma obstrução funcional ao jato urinário e determina altas pressões intravesicais (VanGOOL e colaboradores, 1982; BLAIVAS e colaboradores, 1981). A classificação de Krane e Siroky combina a atividade vesical (arreflexia, normorreflexia, hiperreflexia) e a atividade esfínteriana (sinergia, dissinergia, denervação) (KRANE e SIROKY, 1984).

Os recém-nascidos mielodisplásicos que apresentam dissinergia apresentam deterioração do trato urinário até o terceiro ano de vida em 71% dos casos se não tratados adequadamente, comparados àqueles com sinergia (17%) ou com denervação (23%) (BAUER, 1988).

Em 1991, Galloway criou um Escore de Hostilidade para prever quais os pacientes com mielomeningocele que apresentam risco de deterioração renal como resultado da disfunção vesical (quadro 1). Se a soma de todos os parâmetros for igual ou maior a 5 a chance de deterioração é significativamente maior nos próximos 2,2 anos (GALLOWAY e colaboradores, 1991).

Quadro 1- Escore de Hostilidade para Pacientes com Mielomeningocele

	Score		
	0	1	2
Refluxo Vesicoureteral	ausente	1 – 2	≥ 3
Complacência (ml/cmH ₂ O)	> 20	10 – 20	< 10
Contrações Não-Inibidas (ml/cmH ₂ O)	< 15	15 – 50	> 50
Pressão de Perda (ml/cmH ₂ O)	< 25	25 - 50	> 50
Esfíncter Uretral Externo	relaxa	não relaxa	dissinergia

1.2.5 – Cateterismo Vesical Intermitente

O cateterismo vesical estéril introduzido durante a Segunda Guerra Mundial para tratar pacientes com trauma medular, considerava que a infecção urinária poderia ser evitada por não levar bactérias com o cateter até a bexiga. Esta técnica foi adotada por Guttmann por muito tempo, mas não ganhou popularidade devido a falta de praticidade (GUTTMANN e FRANKEL, 1966).

Campbell, há muitos anos atrás, já afirmava: “É mais temível uma retenção do que um cateter” (CAMPBELL, 1961). Observando pacientes com sonda vesical que normalmente apresentam bacteriúria e que, no entanto, não ficam sintomáticos a menos que a drenagem fique prejudicada, vários autores reconheceram que existia um mecanismo estrutural ou funcional que diminuía a resistência dos tecidos e permitia a invasão bacteriana (MEHROTRA, 1953; LAPIDES e COSTELLO, 1969; LAPIDES e DIOKNO, 1970). Concluíram que a causa mais importante para ocorrer invasão bacteriana é a diminuição do fluxo sanguíneo para os tecidos. Este fluxo pode estar reduzido devido a pressões intravesicais elevadas e/ou por distensão da bexiga, levando a uma disseminação hemática ou linfática de germes gram-negativos do intestino para a bexiga. Com estes conhecimentos, Lapidés postulou que, a menos que a bexiga ficasse muito distendida, não deveria ocorrer infecção se algumas bactérias fossem introduzidas na bexiga com um cateter não estéril, pois as defesas do hospedeiro estariam intactas. Reforçou que o fator mais importante seria esvaziar a

bexiga a intervalos que evitassem a superdistensão da mesma. Foi assim que, em 1970, ele indicou o cateterismo vesical intermitente não-estéril pela primeira vez para tratar uma paciente com disfunção vesical por esclerose múltipla. Os resultados foram tão surpreendentes, que logo iniciou este tratamento para outros pacientes e, a partir dali, a técnica se difundiu rapidamente (LAPIDES e colaboradores, 1972).

O paciente é instruído a lavar as mãos previamente. O mesmo cateter pode ser utilizado várias vezes, lavando o mesmo com água e sabão por dentro e por fora. Ele deve ser acondicionado num recipiente seco. Não há necessidade de usar germicidas. Quando não houver disponibilidade de fazer uma higiene adequada, o paciente não deve deixar de fazer o cateterismo, pois a superdistensão da bexiga é mais prejudicial (LAPIDES e colaboradores, 1974).

Bacteriúria assintomática ocorre em 85% dos pacientes que utilizam o cateterismo vesical intermitente limpo e infecções urinárias febris ocorrem em 35% dos casos. Inicialmente, todos os pacientes eram mantidos com antibiótico profilático e verificou-se que a bacteriúria assintomática não leva à cicatriz renal, a menos que o paciente apresente um refluxo vesicoureteral maciço associado (KASS e colaboradores, 1981; JOHNSON e colaboradores, 1994). Recentemente, estudos revelaram que os pacientes que não eram mantidos com antibiótico profilático também não apresentaram associação entre bacteriúria assintomática e cicatriz renal (SCHLAGER e colaboradores, 1995; OTTOLINI e colaboradores, 1995). Foram identificados os seguintes fatores de risco para desenvolver lesão renal: presença de refluxo vesicoureteral ($P < 0,0001$) e história de infecção urinária febril ($P < 0,0001$). Por isso, está indicado o uso de antibiótico profilático nos pacientes que

apresentam refluxo vesicoureteral e tratamento precoce naqueles que desenvolverem uma infecção urinária sintomática (OTTOLINI e colaboradores, 1995).

O cateterismo intermitente costumava ser indicado apenas quando ocorriam alterações radiológicas, quando o paciente apresentava várias infecções urinárias febris e quando se desejava obter continência urinária. Com este tratamento expectante um grande número de pacientes com altas pressões intravesicais e dissinergia acabavam deteriorando o trato urinário que nem sempre voltava ao normal com a instituição do tratamento. O cateterismo intermitente profilático nestes pacientes reduziu esta percentagem para 10% (GERANIOTIS e colaboradores, 1988). Quando o cateterismo intermitente foi analisado em pacientes com mielomeningocele que usavam esta técnica a longo tempo (6,7 anos), verificou-se que aqueles que tinham trato urinário normal no início continuavam inalterados em 96% dos casos. Aqueles que apresentavam hidronefrose ou refluxo vesicoureteral inicialmente, voltaram a ter um trato urinário normal em 63% dos casos. O pior achado era a hidronefrose associada ao refluxo vesicoureteral, porque nestes a radiologia não se alterou em 76% dos casos (LINDEHALL e colaboradores, 1991).

A utilização empírica do cateterismo intermitente não proporciona bons resultados. A indicação deste deve ser a partir de um estudo urodinâmico completo, para avaliar a necessidade do uso de fármacos concomitantemente. Com esta abordagem foi possível obter continência urinária em 85,7% dos pacientes com mielomeningocele (D'ANCONA e colaboradores, 1993).

1.2.6 – Cloreto de Oxibutinina

Os antagonistas muscarínicos inibem a ação da acetilcolina por se ligarem ao receptor colinérgico no músculo liso, não interferindo nos receptores nicotínicos (cérebro, medula e junção neuromuscular). O protótipo do grupo é a atropina que foi isolada na sua forma pura em 1831. No trato urinário ela diminui o tônus e a amplitude das contrações do ureter e da bexiga. O brometo de propantelina é um análogo sintético com ação mais potente como bloqueador gangliônico. As aminas terciárias, como o hidrocloreto de dicitlomine, hidrocloreto de flavoxate e cloreto de oxibutinina, exercem um efeito relaxante direto e não específico sobre o músculo liso do trato gastrointestinal, biliar, urinário e das glândulas salivares e olhos, além de um efeito antimuscarínico e anestésico (BROWN e TAYLOR, 1996).

O cloreto de oxibutinina tem sido usado com sucesso no tratamento de disfunções vesicais de várias etiologias. Investigações *in vitro*, em tecido de bexiga humana, provaram que ela tem grande afinidade para receptores muscarínicos no detrusor e que efetivamente bloqueia contrações induzidas por carbacol (ANDERSSON, 1988). A comparação de biópsias vesicais obtidas em pacientes mielodisplásicos e controles normais revelou que ocorre uma densidade de receptores muscarínicos significativamente menor nas bexigas neurogênicas, o que pode ser explicado devido à fibrose que se desenvolve nestes casos. No entanto, a concentração inibitória com oxibutinina foi idêntica nos dois grupos (GUP e colaboradores, 1989). A absorção gastrointestinal da oxibutinina é de 45,1%. A concentração sanguínea máxima ocorre 1 hora após sua administração e a taxa mínima foi detectada após 72

horas. O $T_{1/2}$ é de 1 hora e 15 minutos. A dose recomendada para crianças é de 0,2 mg/kg/dia e a dose máxima é de 0,2 mg/kg/dose, 3 vezes ao dia (OLIVEIRA, 1995).

Um estudo realizado em crianças com mielomeningocele que apresentavam pressão de perda igual ou maior de 40 cmH₂O e hidronefrose ou refluxo vesicoureteral associados, foram tratadas com oxibutinina e cateterismo intermitente durante uma média de 5,5 anos. A urodinâmica nesta ocasião demonstrou uma diminuição da pressão intravesical no enchimento máximo da bexiga para menos de 40 cmH₂O em 71% dos casos. O refluxo vesicoureteral desapareceu em 70% e a hidronefrose em 75% dos casos (HERNANDEZ e colaboradores, 1994). Pacientes mielodisplásicos que apresentavam parâmetros urodinâmicos hostis já no período neonatal, receberam anticolinérgicos e cateterismo intermitente e preveniram a deterioração do trato urinário em todos os casos (BASKIN e colaboradores, 1990). Um outro grupo com as mesmas características recebeu tratamento idêntico e foi comparado com aqueles que ficaram em observação. Estes evoluíram muito pior (80% deterioração) do que o grupo que foi tratado profilaticamente (15% deterioração) (EDELSTEIN e colaboradores, 1995).

Os principais efeitos colaterais com o uso de oxibutinina são os seguintes: boca seca, rubor cutâneo, constipação e visão borrada. Quando estes efeitos são proeminentes pode-se optar pela instilação intravesical da droga após ter esvaziado a bexiga, porque esta forma de administração também se mostrou eficaz urodinamicamente (GREENFIELD e FERA, 1991; MIZUNAGA e colaboradores, 1994). O nível plasmático de oxibutinina é maior após a instilação vesical quando comparado à administração oral e apresenta menos efeitos colaterais (MASSAD e colaboradores, 1992). Mas há relatos de que os pacientes aderem menos a esta forma de tratamento (CONNOR e

colaboradores, 1994) e que 40% apresentam os mesmos efeitos colaterais encontrados com a administração oral da oxibutinina (PALMER e colaboradores, 1997).

1.3 – Justificativa do Estudo

A bexiga neurogênica é um estado que ocorre em diversas doenças, sendo a mielomeningocele a causa mais comum na infância. As lesões neuromusculares associadas levam a um distúrbio funcional vesicoesfincteriano, o qual pode acarretar danos irreversíveis ao trato urinário inferior e superior.

A melhor forma de avaliação é através de um estudo urodinâmico da bexiga e do esfíncter uretral. Desta maneira é possível obter dados quanto as pressões intravesicais, capacidade vesical e funcionamento do esfíncter. A partir destas informações pode-se instituir a terapêutica adequada para cada paciente.

A utilização do cateterismo vesical intermitente limpo e de drogas anticolinérgicas para diminuir as pressões intravesicais está amplamente reconhecido. Ocorre melhora nos parâmetros urodinâmicos, diminuição nos índices de infecção urinária, prevenção da deterioração renal e possibilidade de continência urinária. Não está bem estabelecida a extensão desta resposta em termos urodinâmicos e se é factível atingir valores considerados satisfatórios para uma adequada função vesical.

Nossa justificativa para este estudo seria avançar no conhecimento do tratamento de bexigas neurogênicas secundárias à mielomeningocele.

1.4 – Hipótese

O cateterismo vesical intermitente limpo e o cloreto de oxibutinina promovem uma resposta urodinâmica benéfica em crianças com mielomeningocele.

1.5 – Objetivos

1.5.1 – Objetivo Geral

Após classificar os pacientes, avaliar a resposta urodinâmica ao cateterismo vesical intermitente limpo associado ao cloreto de oxibutinina em crianças com mielomeningocele que apresentam altas pressões de perda do detrusor.

1.5.2 – Objetivos Específicos

Estudar urodinamicamente as crianças com mielomeningocele com o objetivo de classificá-las, utilizando o seguinte parâmetro:

- pressão de perda do detrusor.

Comparar o grupo com baixa e alta pressão de perda do detrusor quanto:

- pressão intravesical no enchimento máximo da bexiga;
- complacência vesical;
- contrações não-inibidas;
- capacidade vesical;
- esfíncter uretral externo;
- hidronefrose;
- refluxo vesicoureteral;
- cicatriz renal.

Após intervenção com cateterismo vesical intermitente limpo e cloreto de oxibutinina no grupo com alta pressão de perda do detrusor, determinar a resposta urodinâmica para os seguintes parâmetros:

- pressão intravesical no enchimento máximo da bexiga;
- complacência vesical;
- contrações não-inibidas;
- capacidade vesical.

2 – CASUÍSTICA E MÉTODO

2 – CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1 – Delineamento do Estudo

Foi realizado um experimento não-controlado do tipo antes e depois onde os pacientes portadores de mielomeningocele com altas pressões de perda do detrusor receberam tratamento com cateterismo vesical intermitente limpo e cloreto de oxibutinina.

2.2 – Variáveis Estudadas

2.2.1 – Primárias:

- Pressão de perda do detrusor;
- Pressão intravesical no enchimento máximo;
- Complacência vesical;
- Contrações vesicais não-inibidas;
- Capacidade vesical.

2.2.2 – Secundárias:

- Esfíncter uretral externo;
- Hidronefrose;
- Refluxo vesicoureteral;
- Cicatriz renal.

2.2.3 – Intervenção:

- Cateterismo vesical intermitente limpo 4 vezes/dia, durante 1 mês, com o objetivo de esvaziar a bexiga;
- Cloreto de oxibutinina na dose de 0,2 mg/kg/dose, 3 vezes/dia, durante 1 mês, com o objetivo de relaxar a bexiga.

2.2.4 – Desfecho:

- Resposta urodinâmica ao uso de cateterismo vesical intermitente limpo e cloreto de oxibutinina.

2.3 – Amostra

2.3.1 – Critérios de Inclusão

Para ser incluído no estudo, o paciente deveria preencher os seguintes critérios:

- Ser portador de mielomeningocele;
- Apresentar pressão de perda do detrusor igual ou maior a 40 cmH₂O;
- Apresentar idade inferior a 12 anos;
- Concordar em participar do estudo, através de consentimento escrito.

2.3.2 – Critérios de Exclusão

Não poderia integrar o grupo a ser avaliado o paciente que:

- Estivesse usando anticolinérgicos, imipramina ou alfa-adrenérgicos;
- Apresentasse pressão de perda do detrusor menor a 40 cmH₂O;
- Apresentasse infecção urinária naquele momento.

2.3.3 – Características dos Pacientes

A amostra constou de crianças portadoras de mielomeningocele em acompanhamento no GAM (Grupo de Apoio à Mielomeningocele) do Hospital da Criança Santo Antônio, Complexo Hospitalar Santa Casa, Porto Alegre, onde foi realizada a

investigação clínica, radiológica e cintilográfica dos pacientes. A avaliação urodinâmica foi realizada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Foram estudadas 46 crianças consecutivas, com idade entre 1 e 12 anos, média de $5,63 \pm 2,9$ e mediana de 5. Quanto ao sexo, 21 eram do sexo masculino e 25 eram do sexo feminino. Todos os pacientes apresentavam incontinência urinária.

2.4 – Definições Gerais

2.4.1 – Pressão de Perda do Detrusor: também chamada de *Leak Point Pressure*, é a pressão do detrusor na qual ocorre escape de urina em torno do cateter uretral, sem haver esforço abdominal associado. Pressões acima de 40 cmH₂O são consideradas de risco para desenvolver lesão renal (McGUIRE e colaboradores, 1981; VANGOOL, 1983).

2.4.2 – Pressão Intravesical: é a pressão do detrusor (pressão vesical – pressão abdominal) que não deve variar mais que 10 cmH₂O durante o enchimento vesical. Pressões de enchimento menores de 40 cmH₂O podem predizer uma boa evolução do trato urinário (LANDAU e colaboradores, 1994b).

2.4.3 – Complacência Vesical: é a alteração da pressão intravesical para uma determinada alteração do volume. Considera-se complacência normal aquela maior de 10 ml/cmH₂O. Valores abaixo de 10 ml/cmH₂O são considerados de maior risco de deterioração do trato urinário superior (GHONIEM e colaboradores, 1989; GHONIEM e colaboradores, 1990; MONTEIRO e D'ANCONA, 1991).

2.4.4 – Contrações Não-Inibidas: é a contração involuntária do detrusor durante o enchimento vesical. Contrações com amplitude maior de 40 cmH₂O são consideradas nocivas.

2.4.5 – Capacidade Vesical: é o volume no qual ocorre desconforto suprapúbico ou escape de líquido em torno da sonda. O cálculo para a idade é 10 ml/kg em menores de 1 ano e idade + 2 x 30 em maiores de 1 ano (KOFF, 1983; KAEFER e colaboradores, 1997). Volumes abaixo de 60% da capacidade esperada para a idade são considerados inapropriados para um bom reservatório (de BADIOLA e colaboradores, 1992).

2.4.6 – Esfíncter Uretral Externo: é a atividade mioelétrica durante o enchimento e esvaziamento vesical. Utilizamos a classificação de Krane e Siroky: se durante o esvaziamento ou contração não-inibida ocorrer relaxamento do esfíncter, denominamos de sinérgico; se houver aumento de atividade, é chamado dissinérgico e

quando não apresentar atividade mioelétrica é denominado denervado (KRANE e SIROKY, 1984).

2.4.7 – Hidronefrose: é a dilatação pielocalicinal à ecografia renal.

Verificamos a presença ou não de hidronefrose, sem classificar o grau de dilatação.

2.4.8 – Refluxo Vesicoureteral: é o refluxo de contraste da bexiga para o ureter durante a uretrocistografia. Observamos a presença ou não de refluxo vesicoureteral, independente do grau que apresentava.

2.4.9 – Cicatriz Renal: através da cintilografia renal com ácido dimer-captosuccínico com tecnésio 99 (DMSA), verificamos a presença ou não de hipocaptação no parênquima renal (cicatriz), não sendo valorizados os índices absolutos obtidos.

2.5 – Método

Todos os pacientes com mielomeningocele foram submetidos a uma avaliação urodinâmica com aparelho da marca Wolf 2118.13. O exame era realizado com o paciente acordado, sem sedação, na posição supina. Um cateter uretral 7 Fr duplo lúmen era colocado assepticamente na bexiga e um cateter de balão introduzido no reto. As pressões eram zeradas na superfície superior da sínfese púbica. Dois eletrodos de agulha foram colocados na região do esfíncter uretral externo. Após medir o resíduo vesical, iniciava-se a infusão de água destilada, a temperatura ambiente, com velocidade de 10 ml/min através da segunda via do cateter uretral. A infusão era interrompida quando o paciente apresentava desconforto suprapúbico ou quando ocorria perda de líquido em torno do cateter.

Fase 1:

Os pacientes foram classificados em grupo de baixa pressão de perda (pressão de perda do detrusor < 40 cmH₂O) e grupo com alta pressão de perda (pressão de perda do detrusor ≥ 40 cmH₂O).

Fase 2:

O grupo que apresentava altas pressões de perda iniciou cateterismo vesical intermitente limpo 4x/dia e foi tratado com cloreto de oxibutinina na dose de 0,2 mg/kg/dose 3 x/dia por via oral. Novo estudo urodinâmico foi realizado neste grupo após 30 dias de tratamento.

2.6 – Análise Estatística

Inicialmente foram calculadas medidas descritivas incluindo média e desvio padrão para as variáveis quantitativas e percentuais para as variáveis categóricas. Nas variáveis quantitativas que apresentavam assimetria, utilizamos a mediana e a amplitude interquartil.

A comparação dos grupos foi realizada através do teste t de Student, pelo teste de qui-quadrado e exato de Fisher quando necessário. O teste U de Mann-Whitney foi utilizado nas variáveis quantitativas assimétricas. Para minimizar o efeito de potenciais fatores de confusão, foram realizadas análises estratificadas por subgrupos.

Na avaliação da associação entre cicatriz, hidronefrose e refluxo vesicoureteral utilizamos o risco relativo e intervalos de confiança de 95% (determinados pelo método das séries de Taylor) e significância estabelecida por qui-quadrado.

Foram utilizados, também, intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para estimar diferenças entre grupos. O nível de significância adotado foi o de $P < 0,05$. O processamento estatístico dos dados foi feito pelo programa SPSS for Windows.

2.7 – Aspectos Éticos

O protocolo do presente estudo foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Santa Casa. Foi solicitado o consentimento escrito da criança e da família. Foram explicados os exames urodinâmicos e a necessidade do cloreto de oxibutinina. As mães ou responsáveis pelo paciente receberam treinamento para realizar o cateterismo vesical intermitente.

2.8 – Equipe de Trabalho

O projeto foi elaborado em conjunto com o Orientador Prof. Dr. Walter José Koff. A execução do trabalho foi de responsabilidade da autora, auxiliada pela acadêmica Virgínia Müller. Foi realizado entre abril 1998 e abril 1999.

3 - RESULTADOS

3 – RESULTADOS

3.1 – Pacientes

Os resultados dos testes urodinâmicos e radiológicos individuais dos 46 pacientes estudados encontram-se em anexo no final do trabalho.

A idade entre os pacientes com pressões de perda altas e baixas variou significativamente ($P = 0,015$, teste t de Student, $\alpha = 0,05$). Aqueles com altas pressões de perda tinham em média $6,3 \pm 2,9$ anos, enquanto que aqueles com baixas pressões de perda apresentavam em média $4,0 \pm 2,3$ anos, (IC 95%: 0,5 a 4,0).

Não houve diferença significativa entre o grupo com altas pressões de perda e o grupo com baixas pressões de perda quanto ao sexo.

3.2 – Urodinâmica Inicial

3.2.1 - Pressão de Perda do Detrusor

De acordo com a classificação urodinâmica utilizada neste estudo, 33 (71,7%) pacientes apresentavam altas pressões de perda e 13 (28,3%) tinham baixas pressões de perda.

3.2.2 - Pressão Intravesical

A pressão máxima do detrusor no final do enchimento vesical variou entre 10 e 120 cmH₂O, ficando a média em $50,1 \pm 26,5$ cmH₂O. Um menor número de pacientes apresentava pressões abaixo de 40 cmH₂O (30,4%) em comparação com aqueles que tinham pressão igual ou superior a 40 cmH₂O (69,6%).

Os pacientes que apresentavam altas pressões de perda tinham em média $60,5 \pm 22,6$ cmH₂O, enquanto que aqueles com baixas pressões de perda tinham em média $23,8 \pm 15,2$ cmH₂O ($P < 0,001$, teste t de Student, $\alpha = 0,05$). A diferença média foi de 36,6 cmH₂O (IC 95%: 22,8 a 50,4) (tabela I e figura 1).

TABELA I - Média da pressão intravesical nos dois grupos estudados

	n	%	PIV cmH ₂ O	Desvio Padrão
Pressão perda > 40	33	71,7	60,5	22,6
Pressão perda < 40	13	28,3	23,8	15,2

p < 0,001
 Teste t de Student, $\alpha=0,05$

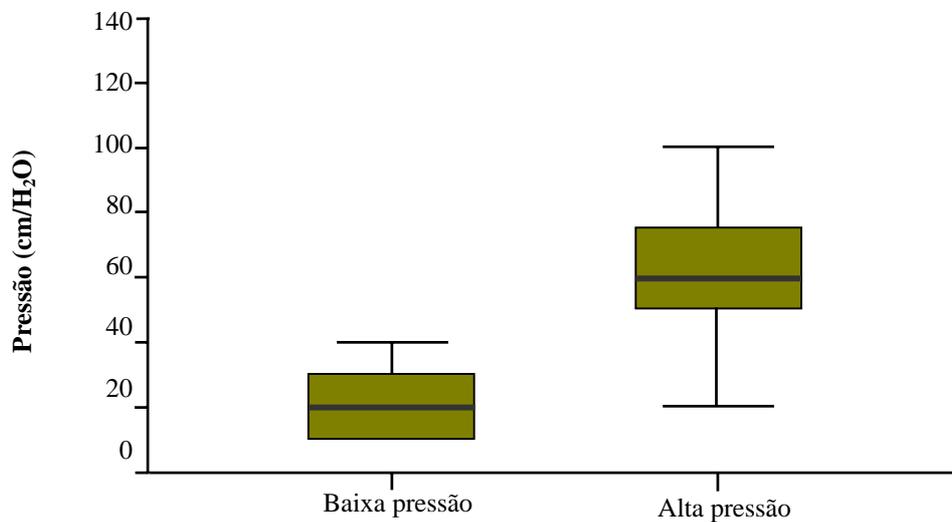


Fig. 1 – Pressão intravesical nos grupos com baixa e alta pressão de perda do detrusor (p < 0,001, teste t de Student, $\alpha=0,005$).

3.2.3 - Complacência Vesical

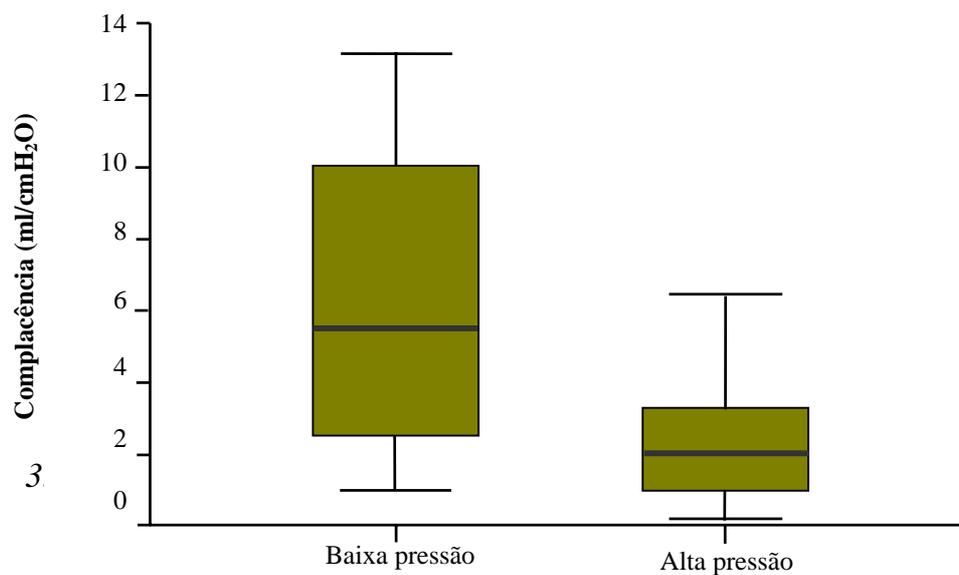
A complacência vesical na capacidade máxima evidenciou variações entre 0,2 e 13,2 ml/cmH₂O, sendo a média de $3,8 \pm 3,4$ ml/cmH₂O. A grande maioria dos pacientes (40 – 87%) apresentava uma complacência menor de 10 ml/cmH₂O, enquanto que em somente 6 (13%) pacientes a complacência foi igual ou superior a 10 ml/cmH₂O.

A complacência vesical variou significativamente entre o grupo de altas pressões de perda e o grupo de baixas pressões de perda ($P < 0,001$, teste t de Student, $\alpha = 0,05$). A complacência média naqueles com altas pressões de perda foi de $2,8 \pm 2,5$ ml/cmH₂O e naqueles com baixas pressões de perda foi de $6,3 \pm 4,1$ ml/cmH₂O, sendo a diferença média de 3,5 ml/cmH₂O (IC 95%: 1,5 a 5,5) (tabela II e figura 2).

TABELA II - Média da complacência vesical nos dois grupos estudados

	n	%	Compl. ml/cmH ₂ O	Desvio Padrão
Pressão perda > 40	33	71,7	2,8	2,5
Pressão perda < 40	13	28,3	6,3	4,1

$p < 0,001$
Teste t de Student, $\alpha = 0,05$



Alguns pacientes não apresentaram contrações não-inibidas (25 – 54,3%), enquanto que nos demais elas variaram de 10 a 120 cmH₂O, ficando a média destas em

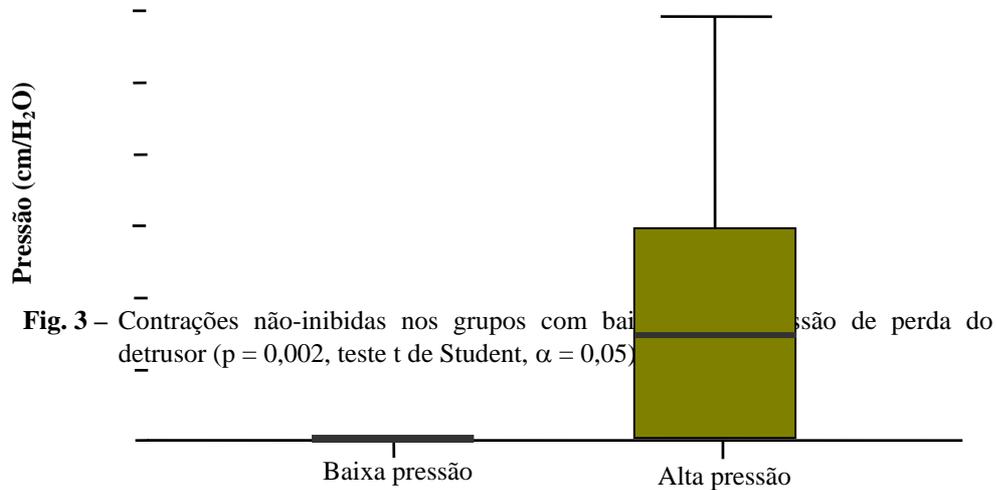


(tabela III e figura 3) .

TABELA III - Média das contrações vesicais não-inibidas nos dois grupos estudados

	n	%	CNI. ml/cmH ₂ O	Desvio Padrão
Pressão perda > 40	33	71,7	37	38,3
Pressão perda < 40	13	28,3	1,5	3,8

p = 0,002
 Teste t de Student, α = 0,05

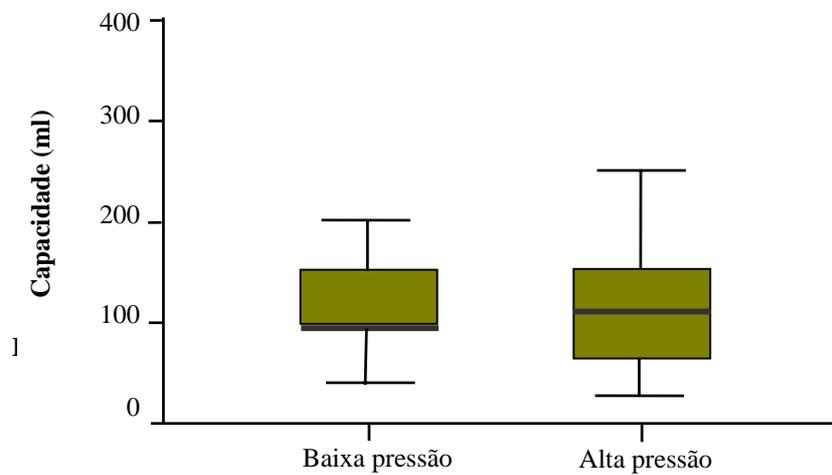
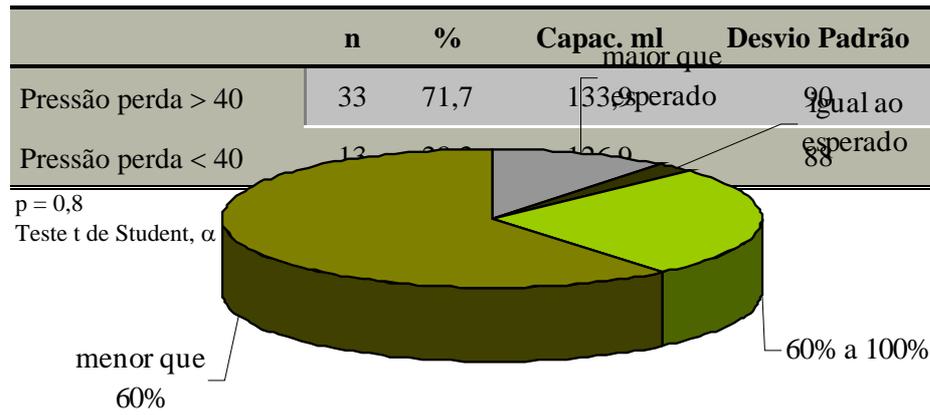


3.2.5 - Capacidade Vesical

A capacidade vesical variou entre 10 e 360 ml, sendo que a média foi de $131,9 \pm 88,5$ ml. A capacidade média foi de $133,9 \pm 90$ ml para os pacientes com altas pressões de perda e de $126,9 \pm 88,0$ ml para os pacientes com baixas pressões de perda.

A correlação entre estes dois grupos não foi significativa ($P = 0,8$, teste t de Student, $\alpha = 0,05$) (tabela IV e figura 4).

Tabela IV - Média da capacidade vesical nos dois grupos estudados



Cinco (10,9%) pacientes apresentavam capacidade maior do que esperada para a idade, 1 (2,2%) paciente com capacidade igual a esperada, 12 (26,1%) pacientes com capacidade menor que a esperada mas acima de 60% e 28 (60,9%) tinham a capacidade igual ou abaixo de 60% daquela esperada para a idade (figura 5).

Fig. 5 – Distribuição da capacidade vesical inicial apresentada pelos pacientes conforme o cálculo da capacidade esperada para a idade do paciente

3.2.6 - Esfíncter Uretral Externo

A eletromiografia do esfíncter uretral externo evidenciou um esfíncter sinérgico em 10 (21,7%) pacientes, um esfíncter dissinérgico em 22 (47,8%) pacientes e um esfíncter denervado em 14 (30,4%) pacientes.

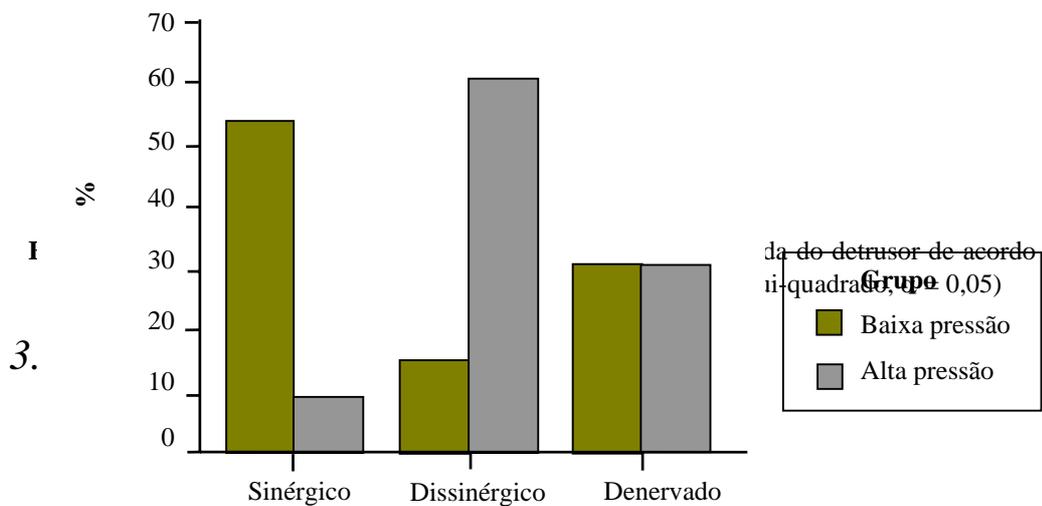
Não houve correlação significativa entre o tipo de esfíncter e a capacidade vesical ou a presença de contrações não-inibidas. Uma maior proporção de pacientes com pressão intravesical elevada possuem um esfíncter dissinérgico, mas não foi significativo ($P = 0,06$, teste de qui-quadrado, $\alpha = 0,05$). Pacientes que apresentam baixa complacência vesical estão mais associados à dissinergia, assim como aqueles que apresentam melhor complacência vesical estão mais associados a um esfíncter sinérgico ($P = 0,01$, teste de qui-quadrado, $\alpha = 0,05$) (tabela V).

Tabela V - Porcentagem de Pacientes com Diferentes Níveis de Pressão Intravesical, Complacência Vesical, Contrações Não-Inibidas e Capacidade Vesicais de Acordo com o Tipo de Inervação Esfincteriana

	Pressão Intravesical		Complacência Vesical		Contrações Não-Inibidas		Capacidade Vesica	
	cmH ₂ O	cmH ₂ O	ml/cmH ₂ O	ml/cmH ₂ O	cmH ₂ O	cmH ₂ O	ml	ml
	< 40	≥ 40	< 10	≥ 10	< 40	≥ 40	< 60%	≥ 60%
Sinérgico	35,7	15,6	15	66,7*	11,8	6,3	14,3	33,3
Dissinérgico	21,4	59,4*	50*	33,3	47,1	75	53,6	38,9
Denervado	42,9	25,0	35	-	41,2	18,8	32,1	27,8
	p = 0,06		p = 0,01		p = 0,3		p = 0,1	

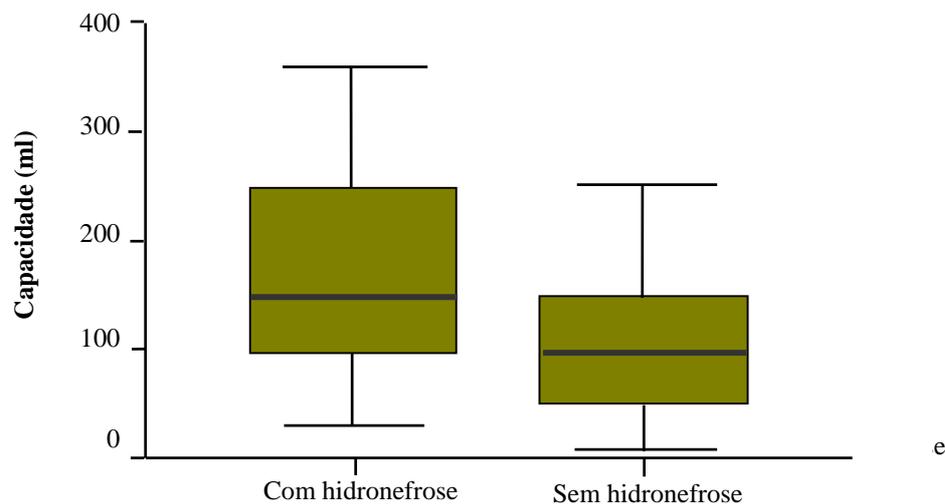
*significativamente diferente entre os dois grupos.
 Teste de qui-quadrado, $\alpha=0,05$.

O grupo de pacientes com altas pressões de perda apresentava a seguinte distribuição quanto ao tipo de esfíncter: 3 (9,1%) sinérgicos, 20 (60,6%) dissinérgicos e 10 (30,3%) denervados. O grupo com baixas pressões de perda ficou assim distribuído: 7 (53,8%) sinérgicos, 2 (15,4%) dissinérgicos e 4 (30,8%) denervados ($P = 0,001$, teste de qui-quadrado, $\alpha = 0,05$) (figura 6).



O exame ecográfico evidenciou hidronefrose em 14 (30,4%) pacientes. A idade destes pacientes era 1,5 anos maior quando comparada àqueles sem hidronefrose.

Paradoxalmente, a capacidade vesical foi significativamente maior nos pacientes que apresentavam hidronefrose. A diferença média foi 61,9 ml (IC 95%: 7,2 a 116,6; $P = 0,02$, teste t de Student, $\alpha = 0,05$) (figura 7).



Se a capacidade vesical for estratificada em igual ou maior que a esperada e em menor que a esperada, não foi observada relação significativa com hidronefrose.

A pressão intravesical, complacência vesical e intensidade das contrações não-inibidas são um pouco mais elevadas nos pacientes com hidronefrose, mas a diferença não foi significativa.

O grupo com pressão de perda maior ou igual a 40 cmH₂O apresentou uma maior proporção de hidronefrose (38,7%) quando comparado ao grupo com pressão de perda menor a 40 cmH₂O (13,3%). No entanto, a diferença encontrada não atingiu nível de significância (P = 0,10, teste de qui-quadrado, $\alpha = 0,05$) (tabela VI).

Tabela VI - Porcentagem de pacientes com hidronefrose, refluxo vesicoureteral e cicatriz renal de acordo com a pressão de perda do detrusor

	Hidronefrose	Refluxo Vesicoureteral	Cicatriz Renal
Pressão perda > 40	38,7	25,8	32,3
Pressão perda < 40	13,3	20,0	20,0
	p = 0,1	p = 0,7	p = 0,4

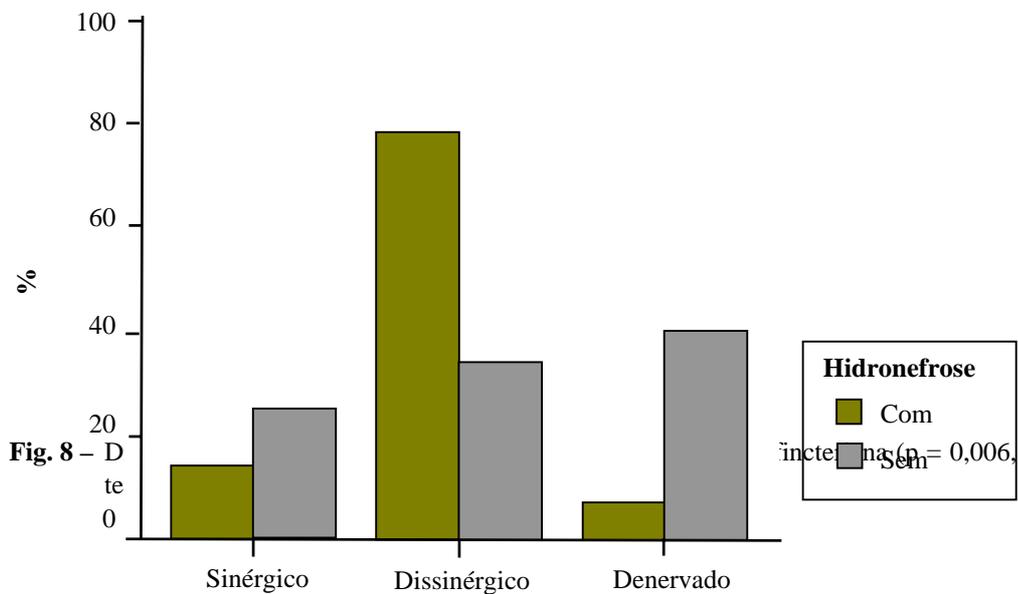
Teste de qui-quadrado, $\alpha = 0,05$

O qui-quadrado de associação linear evidenciou P = 0,006 demonstrando que existe um crescimento substancial na proporção de hidronefrose nas três categorias de inervação esfíncteriana. Os valores observados foram 7,1; 20; 50% para os esfíncteres denervado, sinérgico e dissinérgico respectivamente (tabela VII e figura 8).

TABELA VII - Porcentagem de pacientes com hidronefrose, refluxo vesicoureteral e cicatriz renal de acordo com o tipo de inervação esfíncteriana

	Hidronefrose	Refluxo Vesicoureteral	Cicatriz Renal
Sinérgico	20	10	30
Dissinérgico	50	31,8	36,4
Denervado	7,1	21,4	14,3
	p = 0,02	p = 0,4	p = 0,4

Teste de qui-quadrado, $\alpha = 0,05$

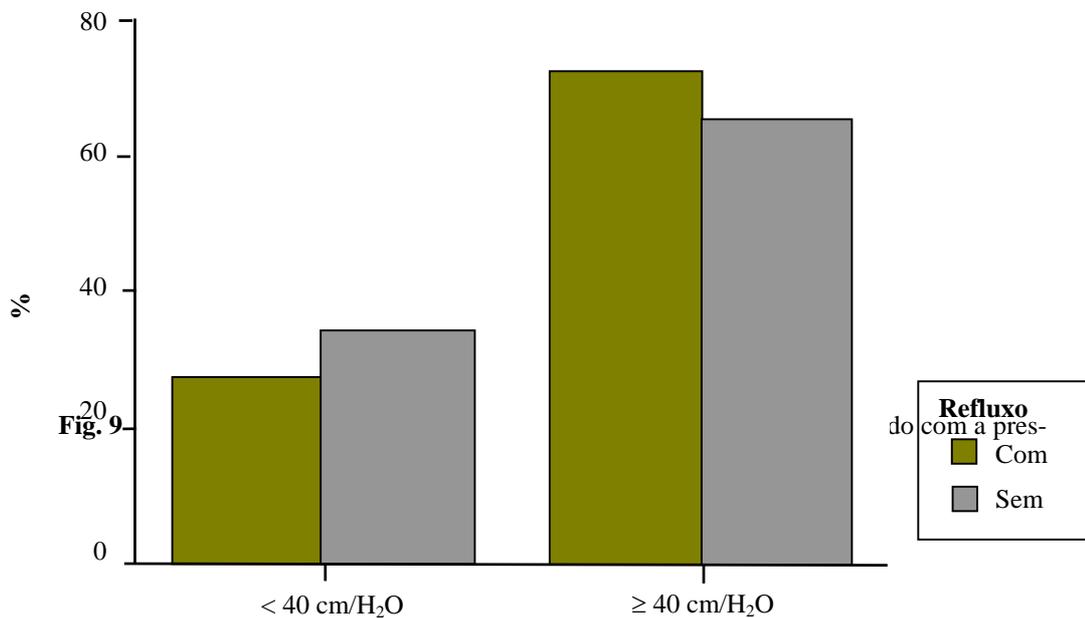


Os pacientes com hidronefrose apresentavam uma maior associação com cicatriz renal e um risco relativo estimado bastante elevado (IC 95%; RR = 5,14 (1,9 a 13,9); P = 0,007, teste exato de Fisher, $\alpha = 0,05$).

3.2.8 – Refluxo Vesicoureteral

A uretrocistografia miccional evidenciou refluxo vesicoureteral em 11 (23,9%) pacientes.

A diferença média não significativa na capacidade vesical dos pacientes com refluxo vesicoureteral foi de 41,6 ml (IC 95%: 19,4 a 102,7). Também não foram significativas as correlações entre pressão intravesical, complacência vesical, contrações não-inibidas, tipo de esfíncter e pressão de perda do detrusor com a presença ou não de refluxo vesicoureteral (tabela VI e VII e figura 9).



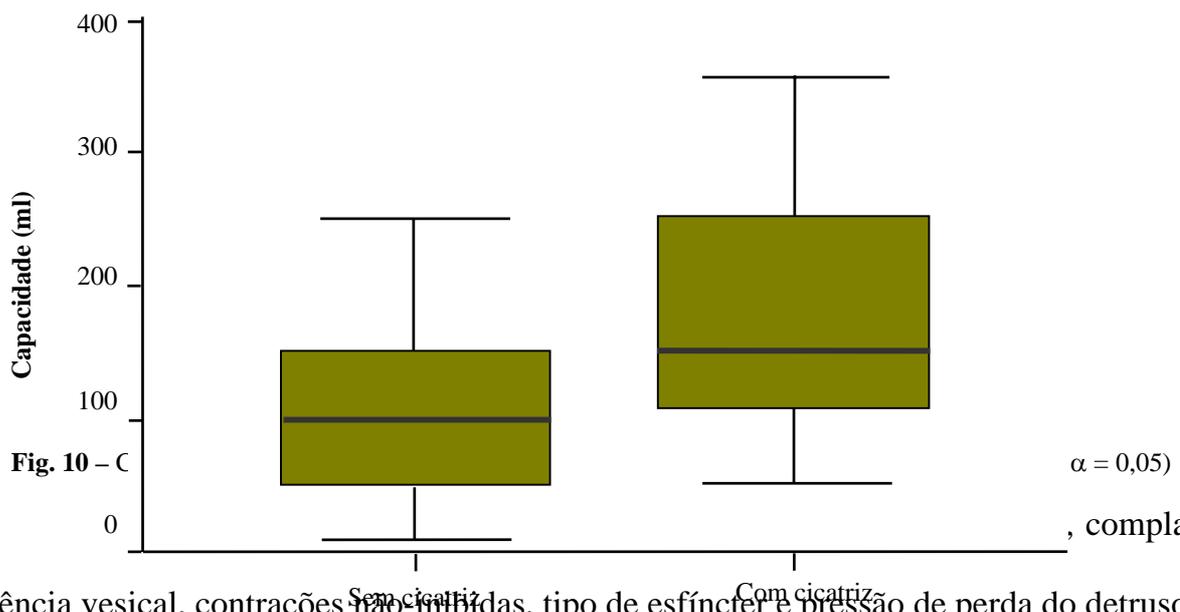
Observou-se que os pacientes com refluxo vesicoureteral manifestavam mais hidronefrose (IC 95%; RR = 5,7 (2,4 a 13,5); $P < 0,001$, teste exato de Fisher, $\alpha = 0,05$) e apresentavam maior associação com cicatriz renal (IC 95%; RR= 2,7 (1,2 a

6,4); $P = 0,05$, teste exato de Fisher, $\alpha = 0,05$). Estes três fatores estão associados entre si.

3.2.9 – Cicatrizes Renais

A cintilografia renal com DMSA revelou a presença de cicatrizes renais em 13 (28,3%) pacientes.

Os pacientes com cicatrizes renais apresentavam uma capacidade vesical maior, sendo a diferença média de 76,6 ml (IC 95%: 22,3 a 130,9; $P = 0,025$, teste t de Student, $\alpha = 0,05$) (figura 10).



cência vesical, contrações não-inibidas, tipo de esfíncter e pressão de perda do detrusor com a existência ou não de cicatrizes renais (tabela VI e VII).

Conforme já descrito acima, os pacientes com hidronefrose e refluxo vesicoureteral apresentavam maior associação com cicatrizes renais ($P = 0,007$ e $P = 0,05$, respectivamente, teste exato de Fisher, $\alpha = 0,05$) e estes três fatores guardam relação entre si.

3.3 – Urodinâmica Final

Após 30 dias de tratamento com cateterismo vesical intermitente e cloreto de oxibutinina, os achados urodinâmicos encontrados nos 33 pacientes com condições vesicais adversas foram os seguintes (tabela VIII e figura 11):

Tabela VIII - Média da Pressão Intravesical, Complacência Vesical, Contrações Não--Inibidas e Capacidade Vesical Pré e Pós-Tratamento com Cateterismo Vesical Intermitente e Cloreto de Oxibutinina

	PRÉ	Desvio Padrão	PÓS	Desvio Padrão	
Pressão Intravesical cmH ₂ O	60,5	22,6	50,2	16,7	p = 0,008
Complacência Vesical ml/cmH ₂ O	2,8	2,5	5,2	3,9	p < 0,001
Contrações Não-Inibidas cmH ₂ O	37	38,3	11,4	22,8	p < 0,001
Capacidade Vesical ml	133,9	90,0	215,3	128,2	p < 0,001

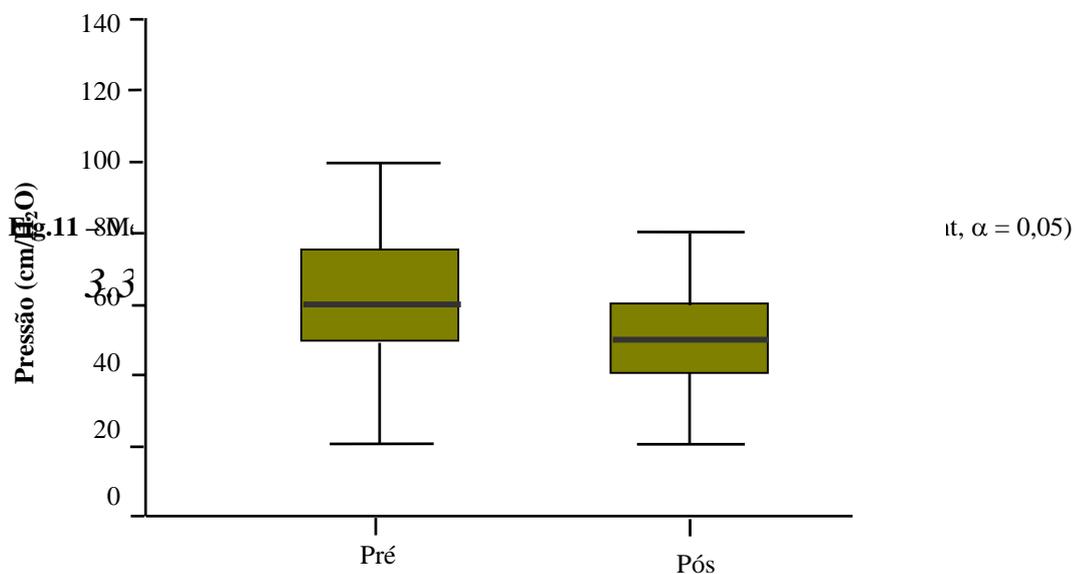
Teste t de Student, $\alpha = 0,05$

3.3.1 - Pressão Intravesical

Em 12 (36,4%) pacientes não houve qualquer resposta na pressão intravesical no final do enchimento da bexiga. A pressão diminuiu para menos de 40 cmH₂O

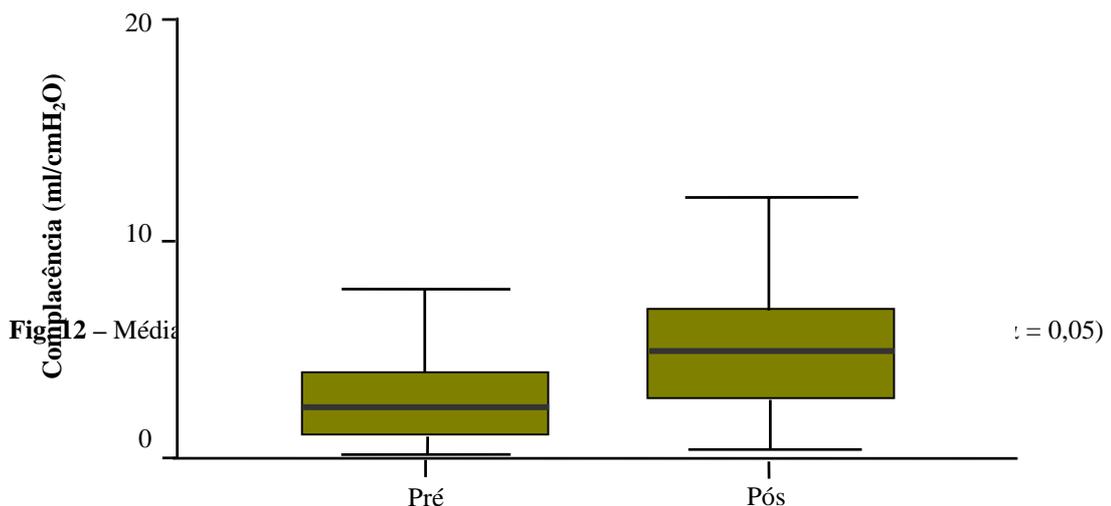
em apenas 6 (18,2%) pacientes e melhorou mas se manteve igual ou superior a 40 cmH₂O em 15 (45,5%) pacientes.

A resposta da pressão intravesical entre os dois períodos estudados foi significativa ($P = 0,008$, teste t de Student, $\alpha = 0,05$), mas os valores obtidos ficaram acima do permitido (40cmH₂O). A pressão média inicial foi de $60,5 \pm 22,6$ cmH₂O e a pressão média final foi de $50,2 \pm 16,7$ cmH₂O, apresentando uma diferença média de 10,3 cmH₂O (IC 95%: 2,8 a 17,8) como pode ser visualizado na tabela VIII e figura 11. Não houve correlação significativa entre a pressão intravesical inicial e o tipo de resposta apresentada ao tratamento, ou seja, aqueles com pressões mais elevadas não responderam melhor do que aqueles com pressões mais baixas, ou vice-versa.



A complacência vesical não evidenciou melhora em 7 (21,2%) pacientes, apresentou melhora mas se manteve abaixo de 10 ml/cmH₂O em 21 (63,6%) pacientes e aumentou para 10 ml/cmH₂O ou mais em 5 (15,2%) pacientes.

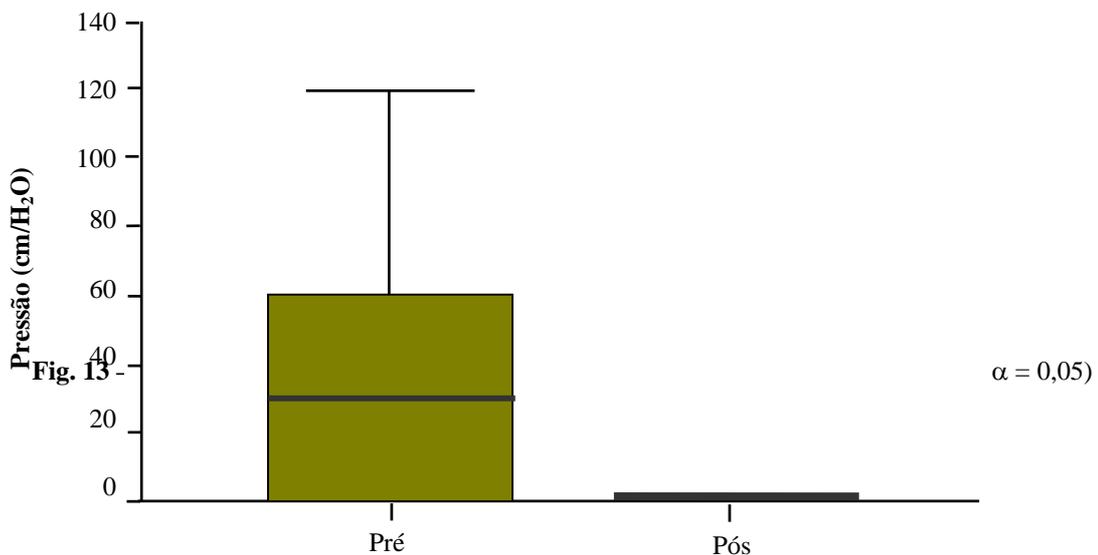
Houve uma melhora significativa na complacência vesical após o tratamento ($P < 0,001$, teste t de Student, $\alpha = 0,05$). Entretanto, os valores obtidos permaneceram insatisfatórios para uma adequada função vesical. A complacência média inicialmente era $2,8 \pm 2,5$ ml/cmH₂O e a complacência média final foi $5,2 \pm 3,9$ ml/cmH₂O, com uma diferença média de 2,3 ml/cmH₂O (IC 95%: 1,2 a 3,4) como está demonstrado na tabela VIII e figura 12.



3.3.3 - Contrações Vesicais Não-Inibidas

Dos pacientes que foram tratados, 12 (36,4%) não apresentavam contrações não-inibidas no exame inicial. As contrações não-inibidas não se modificaram em 2 (6,1%) pacientes, diminuíram mas se mantiveram igual ou acima de 40 cmH₂O em 4 (12,1%) e ficaram abaixo de 40 cmH₂O em 15 (45,5%) pacientes.

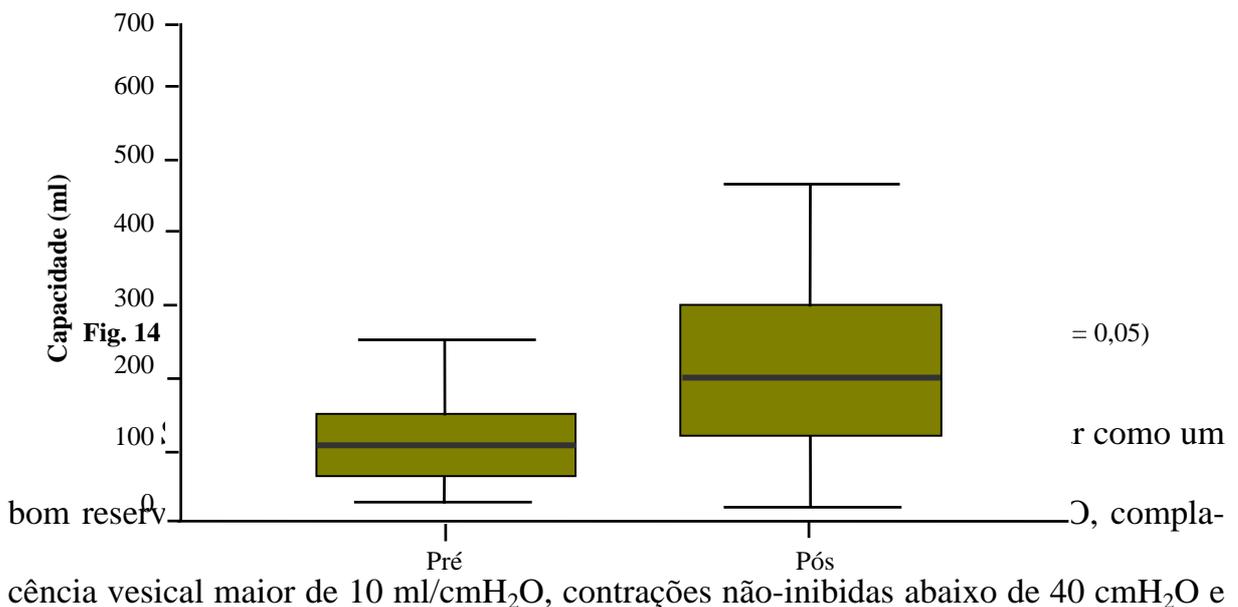
A intensidade das contrações não-inibidas variou significativamente entre os dois períodos ($P < 0,001$, teste t de Student, $\alpha = 0,05$). Na tabela VIII e figura 13 está demonstrado que inicialmente, a média das contrações não-inibidas era de $37,0 \pm 38,3$ cmH₂O e após o tratamento a média foi de $11,4 \pm 22,8$ cmH₂O, com uma diferença média de 25,6 cmH₂O (IC 95%: 12,5 a 38,7).



3.3.4 - Capacidade Vesical

A capacidade vesical não se modificou em 5 (15,2%) pacientes, aumentou menos de 50% em 7 (21,2%) pacientes, aumentou entre 50 e 100% em 14 (42,4%) e melhorou 100% ou mais em 7 (21,2%) pacientes.

Os valores da capacidade variaram significativamente entre os dois exames urodinâmicos ($P < 0,001$, teste t de Student, $\alpha = 0,05$). Na tabela VIII e figura 14 está demonstrada a média da capacidade inicial dos pacientes submetidos a tratamento que foi de $133,9 \pm 90,0$ ml e a média da capacidade final que foi de $215,3 \pm 128,2$ ml, apresentando uma diferença média de 81,4 ml (IC 95%: 50,1 a 112,6). Não houve correlação significativa entre a capacidade inicial e a magnitude da resposta ao tratamento, ou seja, uma bexiga com pouca capacidade podia responder ou não, tanto quanto uma bexiga em melhores condições.



capacidade vesical acima de 60% da esperada para a idade, encontramos que estes parâmetros foram atingidos na seguinte proporção por cada paciente (quadro 2):

QUADRO 2 - Distribuição dos pacientes tratados de acordo com os parâmetros urodinâmicos atingidos

Nº Parâmetros Atingidos	Nº Pacientes	%
4	3	9,1
3	3	9,1
2	5	15,2
1	16	48,5
0	6	18,2

4 - DISCUSSÃO

4 – DISCUSSÃO

A mielomeningocele é uma doença de etiologia desconhecida que, além dos distúrbios neurológicos e ortopédicos, ocasiona alterações na função vesicoesfincteriana e pode gerar altas pressões intravesicais com consequente deterioração do trato urinário superior (McLORIE e colaboradores, 1988; STEINHARDT e colaboradores, 1988). A melhor forma de quantificar estas alterações da bexiga e do esfíncter uretral é através de uma avaliação urodinâmica (McGUIRE e colaboradores, 1981; SIDI e colaboradores, 1986; GHONIEM e colaboradores, 1990; GALLOWAY e colaboradores, 1991; KURZROCK e POLSE, 1998).

Inúmeros trabalhos na literatura relatam os benefícios urodinâmicos e radiológicos do cateterismo vesical intermitente e anticolinérgicos para reduzir pressões intravesicais elevadas e prevenir ou reverter alterações do trato urinário superior (LAPIDES e colaboradores, 1972; LAPIDES e colaboradores, 1974; GERANIOTIS e colaboradores, 1988; BASKIN e colaboradores, 1990; LINDEHALL e colaboradores, 1991; HERNANDEZ e colaboradores, 1994; EDELSTEIN e colaboradores, 1995).

Decidimos realizar esta pesquisa para quantificar a resposta urodinâmica em pacientes com mielomeningocele e altas pressões de perda do detrusor tratados com cateterismo vesical intermitente e cloreto de oxibutinina.

4.1 – Pacientes

As alterações neuromusculares da bexiga e esfíncter uretral externo em pacientes com mielomeningocele podem estar presentes mesmo antes do nascimento. Com o decorrer do tempo, alguns pacientes podem evoluir com piora neurológica do quadro (BEGGER e colaboradores, 1986; SPINDEL e colaboradores, 1987; LAIS e colaboradores, 1993). Outros passarão a apresentar modificações histológicas no detrusor que podem alterar a sua dinâmica (SHAPIRO e colaboradores, 1991). A importância da investigação radiológica e urodinâmica já no período neonatal é defendida por vários autores, porque demonstraram que a instituição precoce do tratamento pode prevenir a deterioração não só do trato urinário superior, mas do inferior também (SIDI e colaboradores, 1986; MONTEIRO e D'ANCONA, 1991; PEREZ e colaboradores, 1992 ; EDELSTEIN e colaboradores, 1995).

Observamos que a idade média dos pacientes que apresentavam altas pressões de perda era significativamente maior quando comparadas àqueles que tinham baixas pressões de perda. Podemos afirmar que a idade é um fator prognóstico para pacientes com mielomeningocele e concordamos que a investigação e tratamento devam ser iniciados precocemente.

Demostramos que não houve diferença significativa quanto ao sexo entre os pacientes com altas e baixas pressões de perda.

4.2 – Urodinâmica Inicial

4.2.1 – Pressão de Perda do Detrusor

McGuire e colaboradores, em 1981, pela primeira vez descreveram a importância prognóstica da pressão de perda do detrusor. Observaram que é uma maneira indireta de medir a resistência uretral. Verificaram que a linha de corte era 40 cmH₂O porque demonstraram que pacientes com valores maiores apresentavam risco aumentado de deterioração renal. Eles sustentaram a explicação de que ocorre uma cascata reversa de efeitos urodinâmicos a partir da resistência uretral. Quando esta se encontra elevada, provoca uma função vesical alterada, que está associada com refluxo vesicoureteral, resultando em hidronefrose e cicatriz renal (McGUIRE e colaboradores, 1983). O trabalho de Kurzrock e Polse (1998) demonstrou que houve diferença significativa entre os pacientes com pressão de perda maior de 40 cmH₂O e aqueles com pressão de perda menor de 40 cmH₂O em relação aos achados de hidronefrose e refluxo vesicoureteral. A pressão de perda média nos pacientes que apresentavam alterações no trato urinário superior era 42,3 cmH₂O e nos pacientes sem alterações era 26,1 cmH₂O, uma diferença que foi estatisticamente significativa (GHONIEM e colaboradores, 1990).

Quando avaliados no primeiro ano de vida, verificou-se que 14% dos pacientes com mielomeningocele apresentavam pressão de perda menor de 25 cmH₂O, 50% tinham pressão de perda entre 25 e 50 cmH₂O e 36% apresentavam pressão de perda maior de 50 cmH₂O (PEREZ e colaboradores, 1992).

Alguns autores referem que não é possível afirmar que a pressão de perda seja um parâmetro específico e isolado para determinar quais os pacientes que apresentam risco maior de deterioração. Para tanto, foi criado um escore de hostilidade que combina pressão de perda, complacência, contrações não-inibidas, esfíncter uretral externo e refluxo vesicoureteral (GALLOWAY e colaboradores, 1991).

No presente trabalho utilizamos a pressão de perda para classificar os dois grupos. Determinamos o valor de 40 cmH₂O para dividir os grupos em altas e baixas pressões intravesicais. Encontramos 33 (71,7%) pacientes com pressão de perda maior de 40 cmH₂O e 13 (28,3%) pacientes com pressão de perda menor de 40 cmH₂O. Estes percentuais estão mais elevados do que os apresentados por Perez e colaboradores (1992). No entanto, estes autores utilizaram uma pressão de perda maior de 50 cmH₂O e a idade das crianças era menor de um ano. A idade média dos nossos pacientes foi de 5,63 anos, o que pode ser uma explicação para nossos pacientes já terem desenvolvido pressões mais elevadas.

Concluimos que a maioria dos nossos pacientes apresentam altas pressões de perda e que são, portanto, passíveis de desenvolverem deterioração renal.

4.2.2 – Pressão Intravesical

Está determinado que a pressão intravesical não deve ultrapassar os 40 cmH₂O durante o enchimento vesical. Estas pressões são seguras e podem predizer uma boa evolução para o trato urinário (LANDAU e colaboradores, 1994b).

A pressão intravesical pode ser medida a qualquer momento durante uma cistometria e ser correlacionada à quantidade de líquido infundido. Simulando um enchimento natural, podemos dizer a que intervalos o paciente deve esvaziar a sua bexiga, a fim de não ultrapassar volumes que se acompanhem de pressões menores de 40 cmH₂O. Foi sugerido que cada paciente poderia realizar uma monitorização da pressão vesical em sua própria casa. Através de uma coluna d'água graduada ou manômetro, o paciente mede a pressão intravesical antes de realizar o cateterismo intermitente e depois de esvaziar a bexiga para descontar a pressão intra-abdominal. Os valores obtidos semanalmente não apresentaram diferença estatística daqueles obtidos com o cistômetro (ANDROS e colaboradores, 1998).

Preferencialmente, o paciente deverá utilizar toda a sua capacidade para servir como um bom reservatório. Portanto, é necessário que a pressão intravesical se mantenha adequada até o final do enchimento vesical. Este foi o parâmetro que nós utilizamos para definir a pressão intravesical de cada paciente.

Fatores de erro podem ocorrer nos pacientes que apresentam uma pressão de perda muito baixa. Nestes casos, não é possível medir a verdadeira pressão intravesical no enchimento máximo da bexiga porque ocorre perda de líquido ao menor aumento da pressão. Esta situação pode ser contornada tracionando-se um cateter de balão para ocluir o colo vesical e, assim, prevenir o extravazamento precoce (WOODSIDE e McGUIRE, 1982). Isto implicaria em retirar o cateter já colocado e introduzir um novo cateter com balão, o qual nós não dispúnhamos. As medidas corretas da capacidade e pressão intravesical se tornam imprescindíveis no tratamento da incontinência urinária, especialmente na indicação de uma cirurgia anti-incontinência.

Como o nosso objetivo era avaliar os pacientes em relação à deterioração renal, a informação da pressão intravesical no momento do extravazamento já era suficiente. Outro fator de erro é a presença de refluxo vesicoureteral. Nestes, a pressão intravesical pode estar diminuída porque ela se dissipa para o sistema coletor superior. A maneira de ocluir os meatos ureterais é com cateteres de Fogarty (WOODSIDE e BORDEN, 1982). Para colocação de tais cateteres o paciente deveria se submeter à anestesia geral, o que fugia do nosso protocolo. A obtenção de pressões que correspondam somente à bexiga se torna imprescindível nos casos que serão submetidos à reimplante ureterovesical, para evitar a recidiva do refluxo vesicoureteral. Aumentos da pressão intra-abdominal ocasionados por movimentos, tosse, esforço ou choro podem aumentar a pressão intravesical e constituir outro fator de erro (EVANS e colaboradores, 1979). Para tanto, utilizamos um cateter de balão intrarectal para medir a pressão intra-abdominal e descontá-la da pressão vesical.

No nosso estudo verificamos que um número maior de pacientes apresentavam pressões intravesicais elevadas. Quando estratificados por grupos, encontramos que aqueles com pressão de perda elevada apresentavam pressões intravesicais significativamente maiores do que o grupo com pressão de perda baixo.

Podemos concluir que os pacientes com pressão de perda maior de 40 cmH₂O apresentam pressões intravesicais mais elevadas. A verdadeira pressão intravesical no enchimento máximo da bexiga nos pacientes com pressão de perda menor de 40 cmH₂O só poderia ser verificada se o colo vesical fosse ocluído com um cateter de balão.

4.2.3 – *Complacência Vesical*

A complacência vesical é o parâmetro urodinâmico que melhor define a função da bexiga como reservatório, pois conjuga os valores da capacidade e da pressão intravesical. Para armazenar volumes adequados de urina com pressões seguras é necessário que o detrusor mantenha suas propriedades elásticas. Análises histomorfométricas foram realizadas para determinar o volume relativo de tecido conectivo na parede vesical, especialmente o colágeno do tipo I e III. Quando os pacientes com disfunção vesical severa eram submetidos à ampliação vesical, foi possível obter biópsias e compará-las com os valores de uma bexiga normal. Observou-se que a percentagem de tecido conectivo e a proporção deste com o músculo liso estavam significativamente aumentados. A proporção de colágeno III / colágeno I também se encontrava significativamente aumentada. Os autores concluem que a diminuição da complacência é secundária a alterações do tecido conectivo da parede vesical (LANDAU e colaboradores, 1994a). O papel da elastina em pacientes com mielomeningocele não está bem estabelecido, mas em bexigas que sofrem de obstrução crônica ficou demonstrado que elas se tornam mais grossas e tortuosas e passam a se localizar também dentro dos feixes musculares (KIM e colaboradores, 1991). A concentração de mRNA da elastina foi significativamente menor em bexigas de complacência abaixo de 10 ml/cmH₂O comparadas a bexigas de complacência maior de 20 ml/cmH₂O (DJAVAN e colaboradores, 1998). Em contrapartida, outro trabalho comparou a tensão do detrusor em bexigas neurogênicas e em bexigas normais e concluiu que as propriedades mecânicas da bexiga nos dois grupos não

apresentaram diferença significativa. Eles sugerem que os fatores neurogênicos estão mais implicados na diminuição da complacência do que os fatores mecânicos (GERMAN e colaboradores, 1994).

Os pacientes com mielomeningocele apresentam uma complacência significativamente menor quando comparados a crianças normais (GHONIEM e colaboradores, 1989). Está relatado na literatura que os pacientes com mielomeningocele que apresentam uma complacência diminuída estão significativamente mais associados à deterioração renal (GHONIEM e colaboradores, 1990; KURZROCK e POLSE, 1998).

Evidenciamos no nosso estudo que quase todos os pacientes apresentavam uma complacência muito diminuída. Verificamos que a complacência dos pacientes com altas pressões de perda era significativamente menor quando comparada aos pacientes com baixas pressões de perda. Estes, apesar de apresentarem melhor complacência, registraram valores abaixo dos considerados normais.

Concluimos que as crianças com mielomeningocele apresentam complacências muito reduzidas, especialmente os pacientes com pressão de perda elevada. Serão necessários outros estudos para melhor definir o papel do colágeno e da elastina em bexigas de pacientes com mielomeningocele, assim como estudos sobre outros neurotransmissores envolvidos na neurofisiopatologia. Se acreditamos que pressões de perda elevada levam à diminuição da complacência, nos perguntamos porque os pacientes com pressão de perda baixa não apresentam uma complacência normal?

4.2.4 – *Contrações Vesicais Não-Inibidas*

A estabilidade do detrusor durante o enchimento vesical é um fator importante para um adequado armazenamento de urina. Contrações involuntárias do detrusor podem gerar altas pressões intravesicais que se repercutem no trato urinário superior. Especialmente nas lesões do neurônio motor superior são encontradas contrações não-inibidas do detrusor (SUSSET, 1979). Os pacientes com mielomeningocele, por apresentarem lesões neurológicas mistas, devem ser avaliados urodinamicamente para detectar a existência, a amplitude e a capacidade em que as contrações não-inibidas ocorrem. No escore de hostilidade criado por Galloway (1991) as contrações não-inibidas são classificadas quanto a sua amplitude. Pressões entre 15 e 50 cmH₂O já são consideradas prejudiciais e pressões acima de 50 cmH₂O são nitidamente hostis.

As contrações não-inibidas constituem uma preocupação maior nos pacientes que apresentam dissinergia do esfíncter uretral externo associado. McLorie e colaboradores (1988) demonstraram uma correlação significativa destes parâmetros urodinâmicos com deterioração renal.

Estudos prévios evidenciaram a ocorrência de contrações não-inibidas em 49–62% dos pacientes com mielomeningocele (WEBSTER e colaboradores, 1986; FROEMMING e colaboradores, 1989).

No presente estudo, observamos contrações não-inibidas em metade dos pacientes, o que está de acordo com a literatura. O grupo de pacientes com pressão de

perda elevada apresentou contrações não-inibidas significativamente mais altas em comparação com o grupo de pacientes com pressão de perda baixa.

Podemos concluir que contrações não-inibidas são um achado comum nos pacientes com mielomeningocele e que elas ocorrem com maior intensidade nos pacientes com pressão de perda elevada.

4.2.5 – *Capacidade Vesical*

A capacidade vesical pode ser avaliada através de ecografia, uretrocistografia, cistometria ou pode ser medida pelo próprio paciente. Durante os exames realizados a criança pode referir um desejo intenso de urinar ou desconforto suprapúbico antes mesmo de ter atingido a capacidade máxima porque está assustada e quer terminar logo o exame (VERECKEN, 1992). Styles e colaboradores (1986) observaram uma capacidade cistométrica duas vezes maior quando comparada com a capacidade obtida pela monitorização do próprio paciente (STYLES e colaboradores, 1986). A fórmula mais utilizada para calcular a capacidade esperada para a idade resultou de cistometrias realizadas em crianças neurologicamente normais que eram submetidas à correção de hipospádia sob anestesia geral (KOFF, 1983). Capacidade vesical (ounces) = idade (anos) + 2 foi rapidamente simplificada por capacidade = idade(anos) + 2 x 30 e foi utilizada no presente estudo. Por considerarem que a anestesia geral não reproduziria capacidades normalmente apresentadas pelos

pacientes, Kaefer e colaboradores (1997) estudaram a capacidade que os pacientes neurologicamente normais apresentaram durante cistografias radioisotópicas que não demonstraram refluxo vesicoureteral. Obtiveram duas fórmulas: capacidade (ounces)= $2 \times \text{idade (anos)} + 2$ para crianças menores de 2 anos e capacidade (ounces) = $\text{idade (anos)} \div 2 + 6$ para crianças maiores de 2 anos. Mas Palmer e colaboradores (1997) achavam que estes normogramas eram inapropriados para pacientes com mielomeningocele porque, mesmo nas condições vesicais mais adequadas, apresentavam uma capacidade aproximadamente 25% menor do que os pacientes sem lesões neurológicas. Através da equação capacidade = $24,5 (\text{idade}) + 62$ era possível obter a capacidade até os 9 anos de idade. Verificaram ainda que a capacidade da bexiga de pacientes com mielomeningocele aumenta em média 24 ml por ano.

Para funcionar como um bom reservatório, a bexiga deve possuir pelo menos 60% da capacidade esperada para a idade (de BADIOLA e colaboradores, 1992). Foi observado que os pacientes que apresentavam capacidade maior que o esperado não evoluíram com deterioração renal, enquanto que aqueles com capacidade menor tinham correlação linear significativa com hidronefrose (McLORIE e colaboradores, 1988).

As considerações quanto ao colágeno e elastina apresentadas na seção 4.2.3 se aplicam também no entendimento das alterações que ocorrem na capacidade dos pacientes com mielomeningocele.

O aumento significativo da rigidez do detrusor de pacientes mielodisplásicos também foi observada *in vitro*. A tetrodoxina, que bloqueia o componente atropina-resistente, foi significativamente mais capaz de relaxar o

detrusor do que a atropina. Estas observações levantam a hipótese de existirem neurotransmissores não-adrenérgicos e não-colinérgicos envolvidos na regulação da função do detrusor. Isto explicaria a falta de resposta que alguns pacientes apresentam aos tratamentos convencionais (GHONIEM e colaboradores, 1998).

Este trabalho evidenciou poucos pacientes com capacidade vesical adequada e demonstrou que muitos apresentam uma capacidade abaixo de 60% daquela esperada para a idade. A comparação da média da capacidade entre o grupo com altas pressões e baixas pressões de perda não foi significativa. Supomos que o refluxo vesicoureteral, que estava mais associado ao grupo com altas pressões de perda, tenha contribuído para aumentar mais a capacidade nestes pacientes. Do outro lado, a pressão de perda muito diminuída no grupo com baixas pressões pode ter evitado um enchimento maior da bexiga.

Concluindo, podemos afirmar que a capacidade vesical em pacientes com mielomeningocele costuma estar muito diminuída.

4.2.6 – Esfíncter Uretral Externo

Existe uma correlação maior de 0,8 entre a pressão uretral e a atividade eletromiográfica em pacientes com mielomeningocele (VERECKEN, 1992). Por isso, é possível utilizar o tipo de atividade que o esfíncter uretral apresenta para inferir a repercussão que ocorre no esvaziamento vesical durante uma contração do detrusor. Quando se observa falha no relaxamento ou contração inapropriada do esfícter durante

uma contração do detrusor, estamos diante de uma desordem conhecida como dissinergia vesicoesfincteriana. Esta pode ser classificada em três tipos: no tipo 1 (30%) ocorre uma dissinergia somente no início da contração do detrusor; no tipo 2 (15%) se verifica aumento da atividade esfincteriana intermitentemente durante toda a contração do detrusor; no tipo 3 (56%) o esfíncter permanece contraído enquanto durar a contração do detrusor (BLAIVAS e colaboradores, 1981). No escore de hostilidade proposto por Galloway (1991) o esfíncter é classificado como relaxante, não-relaxante e dissinérgico. Consideramos mais apropriada a classificação de Krane e Siroky (1984) (sinérgico, dissinérgico, denervado) porque ela inclui os pacientes que não apresentam atividade mioelétrica. Determinamos que dissinergia seria todo esfíncter que involuntariamente não relaxasse ou que se contraísse durante uma contração vesical, porque a repercussão sobre a bexiga e trato urinário superior pode ocorrer em ambos os casos embora com intensidades provavelmente diferentes. Foi observado que um esfíncter hiperativo está associado à uma bexiga hiperreflexa em 34% dos casos e que um esfíncter sem atividade está associado à uma bexiga arreflexa em 38% dos casos (Van GOOL e colaboradores, 1982).

O paciente que esvazia sua bexiga com manobras de Credé ou Valsalva pode apresentar uma obstrução funcional ao fluxo urinário quando associado à dissinergia voluntária ou involuntária (YALLA e colaboradores, 1976).

Em crianças com mielomeningocele menores de um ano de idade foi encontrado uma alta percentagem (83%) de pacientes que não relaxavam o esfíncter (PEREZ e colaboradores, 1992). Neste grupo etário, a dissinergia ocasionou mais deterioração renal (71%) do que nos pacientes que apresentavam o esfíncter sinérgico (17%) ou de-

nervado (23%) (BAUER, 1988). A dissinergia vesicoesfinteriana encontrada em 33 pacientes com mielomeningocele e idade média de 11 anos se mostrou significativamente relacionada com deterioração renal quando comparada aos 21 pacientes sem dissinergia e sem deterioração. Neste mesmo estudo, no entanto, não houve diferença significativa na resolução da deterioração entre os grupos com e sem dissinergia (KURZROCK e POLSE, 1998).

O nosso estudo demonstrou que metade dos pacientes apresentavam dissinergia e que estes evidenciavam pressões intravesicais mais elevadas, confirmando os relatos da literatura. Houve associação significativa de dissinergia com baixa complacência e de sinergia com melhores complacências. Não houve correlação com a capacidade e intensidade das contrações não-inibidas. Quando estudados por grupos, ficou demonstrado significativamente que os pacientes com pressão de perda elevada estão mais associados com dissinergia e que o grupo com baixas pressões de perda está mais correlacionado com sinergia.

Com estes achados urodinâmicos podemos concluir que o tipo de atividade do esfíncter uretral externo é que determina as pressões intravesicais nas crianças com mielomeningocele. Queremos reiterar a importância deste parâmetro urodinâmico na avaliação dos pacientes mielodisplásicos.

4.2.7 – Hidronefrose

A idade do paciente no momento da investigação é um fator que altera as proporções de hidronefrose. Erickson e colaboradores (1989) encontraram uma incidência de 9% de hidronefrose em recém-nascidos antes do fechamento da mielomeningocele. A idade média dos nossos pacientes foi de 5,6 anos e a incidência de hidronefrose foi de 30,4%. Observamos, também, que os pacientes com hidronefrose apresentavam uma idade de 1,5 anos maior do que aqueles sem hidronefrose, ao que podemos concluir que quanto maior a idade do paciente, maior a chance de desenvolver hidronefrose.

McLorie e colaboradores (1988) observaram que os pacientes com hidronefrose apresentavam capacidades vesicais significativamente menores, inclusive aqueles com refluxo vesicoureteral. Os ureteres não eram ocluídos com cateteres de Fogarty, assim como também não o foram no nosso estudo. No entanto, encontramos uma capacidade significativamente maior nos nossos pacientes com hidronefrose. Atribuímos este achado ao fato de 64% dos nossos pacientes com hidronefrose apresentarem refluxo vesicoureteral associado e, portanto, a capacidade obtida não era só da bexiga mas do sistema coletor superior também.

Encontramos valores de pressão intravesical, complacência e contrações não-inibidas mais elevados nos pacientes com hidronefrose, embora não significativamente. Kurzrock e Polse (1998) e Ghoniem e colaboradores (1990) observaram complacências significativamente menores em pacientes com hidronefrose, mas excluíram os pacientes com refluxo vesicoureteral. Podemos concluir que, no nosso trabalho, a presença de refluxo vesicoureteral dissipou as pressões para o sistema coletor superior, o que determinou complacências melhores para estes pacientes.

Quando McGuire e colaboradores (1981) criaram o conceito de pressão de perda do detrusor, já observaram que 81% daqueles com pressões acima de 40 cmH₂O apresentavam hidronefrose. Ghoniem e colaboradores (1990) também encontraram associação significativa entre estes dois achados, o que foi confirmado por Kurzrock e Polse em 1998. No nosso estudo também verificamos uma maior predominância, embora não significativa, de hidronefrose em pacientes com pressão de perda elevada e podemos concluir que este parâmetro urodinâmico é uma maneira simples e eficaz de predizer a evolução do trato urinário superior.

A atividade esfínteriana dissinérgica esteve associada com hidronefrose em 72% dos pacientes observados por Bauer e colaboradores (1984), enquanto que somente 22% dos sinérgicos e 11% dos denervados apresentavam hidronefrose. A dissinergia também foi apontada como fator de risco potencial no trabalho de McLorie e colaboradores (1988) e esteve associada significativamente com hidronefrose no estudo de Kurzrock e Polse (1998). A nossa observação foi similar, evidenciando que os pacientes com esfíncter denervado e sinérgico apresentam significativamente menos hidronefrose do que aqueles com dissinergia.

Portanto, podemos concluir que o estudo eletromiográfico é muito importante e que o achado de dissinergia nos obriga a instituir uma terapêutica imediata para prevenir ou reverter uma hidronefrose. Nos baseamos também na informação que obtivemos neste estudo, na qual pacientes com hidronefrose apresentam um risco relativo de desenvolver cicatriz renal permanente significativamente maior do que aqueles sem hidronefrose.

4.2.8 – Refluxo Vesicoureteral

O termo refluxo secundário se justifica nos pacientes com mielomeningocele porque o seu aparecimento e resolução diferem do refluxo vesicoureteral primário. Cohen e colaboradores (1990) fizeram esta afirmação quando encontraram uma incidência de 40% de refluxo vesicoureteral em pacientes com mielomeningocele, o qual regrediu em 62% daqueles tratados clinicamente, independente do grau de refluxo que apresentavam. A incidência de refluxo em pacientes mielodisplásicos variou de 18% no período neonatal a 45% na idade de 5 anos segundo o trabalho de Woods e Atwell (1982). Na nossa amostra, 23,9% dos pacientes com idade média de 5,6 anos apresentaram refluxo vesicoureteral.

Os trabalhos que analisam os parâmetros urodinâmicos com deterioração renal, não distinguem aqueles com hidronefrose dos que apresentam refluxo vesicoureteral. Portanto, as considerações feitas no item 4.2.7 se aplicam também ao refluxo vesicoureteral. Não encontramos diferenças significativas na capacidade, pressão intravesical, complacência, contrações não-inibidas e pressão de perda do detrusor nos nossos pacientes com refluxo vesicoureteral, assim como naqueles com hidronefrose.

Quanto à inervação esfínteriana, não encontramos uma explicação plausível porque não houve correlação significativa do tipo de esfíncter com a presença de refluxo vesicoureteral, como no caso da hidronefrose.

No nosso estudo verificamos que 64% dos pacientes com refluxo vesicoureteral se apresentavam com hidronefrose, um risco relativo bastante alto. Podemos concluir que, se um paciente mielodisplásico apresentar hidronefrose à ecografia, de-

verá realizar uma uretrocistografia porque a chance de encontrar refluxo é elevada. A associação de refluxo com cicatriz renal também é significativa e isto nos autoriza a uma terapia intensiva nestes pacientes para prevenir a evolução para insuficiência renal.

4.2.9 – Cicatriz Renal

Poucos trabalhos utilizam a cintilografia renal com ácido dimercaptosuccínico para estudar as cicatrizes renais em pacientes com mielomeningocele. Cohen e colaboradores, (1990), com esta técnica, detectaram 15,5% dos pacientes com mielomeningocele que apresentavam cicatrizes renais, dos quais 75% estavam associados a refluxo vesicoureteral. Quando tratados clinicamente com cateterismo intermitente, anticolinérgico e antibiótico profilático, somente 9,7% desenvolveram novas cicatrizes renais durante um período de 18 anos. A nossa frequência de cicatriz renal foi de 28,3%, o que atribuímos ao acompanhamento menos rigoroso que estes pacientes realizam devido à falta de informação no nosso meio e às dificuldades financeiras.

Como era de se esperar, assim como foi discutido para hidronefrose e refluxo vesicoureteral, os pacientes com cicatrizes renais não apresentaram associação significativa com pressão intravesical, complacência, contrações não-inibidas, tipo de esfíncter e pressão de perda de detrusor, porque estes três fatores estão

interrelacionados. Somente a capacidade vesical foi significativamente maior, provavelmente por incluir grande número de pacientes com refluxo vesicoureteral.

Desta maneira, concluímos que a investigação com DMSA é fundamental para pacientes com mielomeningocele, enquanto que a urodinâmica contribuiu pouco para diferenciar pacientes com ou sem cicatrizes renais.

4.3 – Urodinâmica Final

Surpreendentemente, existem poucos relatos na literatura quanto à resposta urodinâmica ao tratamento com cloreto de oxibutinina via oral e cateterismo vesical intermitente em crianças com mielomeningocele e altas pressões intravesicais. A maioria dos estudos que utilizaram este tratamento se referem às alterações do trato urinário superior e à continência urinária. Tem sido mais investigada a resposta urodinâmica à instilação intravesical de cloreto de oxibutinina, com bons resultados. No entanto, como a forma líquida do medicamento não pode ser utilizada por conter glicose, faz-se necessário esmagar o comprimido e diluí-lo em água a fim de instilá-lo na bexiga. Este inconveniente, além do fato de não diminuir os efeitos colaterais da droga, faz com que até 25% dos pacientes abandonem o tratamento (KAPLINSKI e colaboradores, 1996).

4.3.1 – Pressão Intravesical

Goessl e colaboradores (1998) utilizaram a metade da dose de cloreto de oxibutinina e cateterismo vesical intermitente por um período de 3 meses e encontraram uma redução significativa da pressão intravesical no final do enchimento da bexiga. O decréscimo da pressão foi de 38% comparado ao nosso resultado de 17%. As pressões iniciais menos elevadas naqueles pacientes e o tratamento mais prolongado podem justificar uma melhor resposta urodinâmica, uma vez que o fator idade foi igual em ambos os estudos. O tempo de tratamento parece contribuir consistentemente na diminuição da pressão intravesical. Isto pode ser concluído dos resultados que Hernandez e colaboradores (1994) encontraram após 5,5 anos de tratamento. O grupo que tinha pressões iniciais acima de 40 cmH₂O evoluiu para pressões abaixo de 40 cmH₂O em 71% dos casos. Também Kasabian e colaboradores (1992) constataram uma redução significativa da pressão intravesical na capacidade cistométrica máxima ao tratarem neonatos com mielomeningocele. Quando compararam o cloreto de oxibutinina ao placebo em crianças com mielomeningocele, Hehir e Fitzpatrick (1985) demonstraram uma melhora significativa da pressão intravesical.

Embora a resposta da pressão intravesical foi significativa entre os dois períodos por nós estudados, observamos que apenas 18,2% dos pacientes ficaram com pressões abaixo de 40 cmH₂O. Poderíamos sugerir a utilização de doses mais elevadas de cloreto de oxibutinina até o aparecimento de efeitos colaterais indesejáveis, mas acreditamos que um estudo com tratamento mais prolongado iria proporcionar resultados mais satisfatórios.

4.3.2 - Complacência Vesical

No estudo duplo-cego realizado por Hehir e Fitzpatrick (1986) em crianças com mielomeningocele, ficou demonstrado que ocorre uma melhora significativa da complacência vesical naquelas tratadas com cloreto de oxibutinina em relação ao placebo. Evidenciamos um aumento significativo da complacência vesical com o tratamento por nós utilizado. Os valores iniciais eram muito reduzidos e houve um aumento de 85%. Os pacientes de Goessl e colaboradores (1998) tinham complacência inicial média de 6,5 ml/cmH₂O e responderam com 158% de aumento. Como a idade dos pacientes nos dois estudos se equivalem, o tempo de tratamento mais prolongado instituído por aqueles autores pode ser a explicação para uma resposta urodinâmica mais adequada.

Verificamos que em apenas 15,2% dos pacientes a complacência vesical ficou em 10 ml/cmH₂O ou mais, sugerindo que, apesar do impacto positivo do tratamento, ocorre dificuldade em recuperar valores de uma bexiga normal. Acreditamos que as alterações do detrusor e tecido conectivo vesical que se instalam com o passar do tempo determinando uma fibrose, estão implicadas na perda das propriedades viscoelásticas da bexiga e conseqüente falha na resposta ao tratamento clínico.

4.3.3 – Contrações Não-Inibidas

Quando Diokno e Lapidés (1972) testaram pela primeira vez o cloreto de oxibutinina para tratamento das contrações não-inibidas relacionadas à bexiga neuro-

gênica, relataram uma diminuição na amplitude e frequência destas contrações, sendo que esta ação se iniciava após 1 hora da ingestão da droga e a atividade máxima ocorria após 3 a 6 horas.

Na pesquisa que Kasabian e colaboradores (1992) fizeram com neonatos que apresentavam dissinergia vesicoesfincteriana e contrações não-inibidas, observaram uma diminuição destas contrações, embora não significativamente, com o uso de cateterismo vesical intermitente e cloreto de oxibutinina. A melhor resposta urodinâmica obtida no nosso estudo foi quanto à amplitude das contrações não-inibidas. Elas diminuíram em 70%. Somente 18,2% dos pacientes mantiveram contrações não-inibidas acima de 40 cmH₂O. No trabalho de Goessl e colaboradores (1998) houve diminuição em 41% e desaparecimento das contrações não-inibidas em 48% dos pacientes.

Podemos concluir que os achados acima descritos corroboram a informação de que o cateterismo vesical intermitente e o cloreto de oxibutinina são especialmente eficazes no tratamento da hiperreflexia vesical.

4.3.4 – Capacidade Vesical

Observamos um aumento significativo na capacidade vesical dos nossos pacientes. Este acréscimo foi de 62% e ficou acima dos 40% encontrados por Goessl e

colaboradores (1998). Estes autores utilizaram metade da dose de cloreto de oxibutinina por nós empregada, mas o tempo de tratamento foi 3 vezes maior. Podemos sugerir que a resposta urodinâmica é dose-dependente.

O estudo de Kaplinsky e colaboradores (1996) utilizou cateterismo vesical intermitente e cloreto de oxibutinina intravesical durante uma média de 35 meses e encontraram aumentos na capacidade vesical de até 237%. Já os resultados de Painter e colaboradores (1996) que empregaram a mesma terapêutica numa média de 13 meses não observaram aumento significativo na capacidade vesical.

No estudo duplo-cego que Thüroff e colaboradores (1991) fizeram com pacientes adultos que apresentavam contrações involuntárias do detrusor de origem idiopática ou neurogênica, observaram que após 1 mês de tratamento ocorria um aumento significativo na capacidade cistométrica máxima com o cloreto de oxibutinina (33%) em relação ao placebo (9%), mas não em relação ao brometo de propantelina (18%).

As crianças com mielomeningocele estudadas por Hehir e Fitzpatrick (1985) apresentaram uma melhora significativa em relação ao placebo quando avaliadas urodinamicamente. Por outro lado, Kasabian e colaboradores (1992) não observaram um aumento substancial na capacidade vesical de neonatos com mielomeningocele tratados com cloreto de oxibutinina num período de 2,74 anos.

Embora existam resultados conflitantes, podemos concluir que o cateterismo vesical intermitente e o cloreto de oxibutinina promovem um aumento na capacidade vesical confirmado pelo registro urodinâmico.

5 - CONCLUSÕES

5 – CONCLUSÕES

Os resultados do trabalho permitem que se estabeleçam as seguintes conclusões:

- A idade dos pacientes com pressão de perda alta é significativamente maior do que a idade dos pacientes com pressão de perda baixa.
- Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo dos pacientes com pressão de perda alta e pressão de perda baixa.
- Uma maior porcentagem de pacientes apresenta pressão de perda alta.
- A pressão intravesical é significativamente maior nos pacientes com pressão de perda alta.
- A complacência vesical é significativamente menor nos pacientes com pressão de perda alta.
- As contrações vesicais não-inibidas são significativamente maiores nos pacientes com pressão de perda alta.
- Não houve diferença estatisticamente significativa da capacidade vesical entre os pacientes com pressão de perda alta e baixa.
- Não houve correlação estatisticamente significativa entre o tipo de esfíncter e a capacidade vesical, contrações não-inibidas e pressão intravesical.

- Os pacientes com dissinergia apresentam significativamente menor complacência vesical, enquanto que os pacientes com sinergia apresentam significativamente maior complacência vesical.
- Houve correlação estatisticamente significativa entre dissinergia e pressão de perda alta.
- Os pacientes com hidronefrose apresentam significativamente maior capacidade vesical.
- Não houve correlação estatisticamente significativa entre hidronefrose e pressão intravesical, complacência vesical, contrações vesicais não-inibidas e pressão de perda.
- Houve correlação estatisticamente significativa entre hidronefrose e dissinergia.
- Houve correlação estatisticamente significativa entre hidronefrose e cicatriz renal.
- Não houve correlação estatisticamente significativa entre refluxo vesicoureteral e capacidade vesical, pressão intravesical, complacência vesical, contrações vesicais não-inibidas, tipo de esfíncter e pressão de perda.
- Houve correlação estatisticamente significativa entre refluxo vesicoureteral e hidronefrose.
- Houve correlação estatisticamente significativa entre refluxo vesicoureteral e cicatriz renal.
- Os pacientes com cicatriz renal apresentam significativamente maior capacidade vesical.
- Não houve correlação estatisticamente significativa entre cicatriz renal e pressão intravesical, complacência vesical, contrações vesicais não-inibidas, tipo de esfíncter e pressão de perda.

Após 30 dias de tratamento com cateterismo vesical intermitente 4 x/dia e cloreto de oxibutinina na dose da 0,2 mg/kg 3 x/dia nos pacientes com pressão de perda alta, podemos concluir:

- Houve diminuição estatisticamente significativa da pressão intravesical.
- Houve aumento estatisticamente significativo da complacência vesical.
- Houve diminuição estatisticamente significativa das contrações vesicais não-inibidas.
- Houve aumento estatisticamente significativo da capacidade vesical
- A maioria dos pacientes não consegue atingir valores urodinâmicos normais.

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSSON K.E. Current concepts in the treatment of disorders of micturition drugs. **Drugs**, 35:477, 1988.
- ANDROS G.J.; HATCH D.A.; WALTER J.S.; WHEELER J.S.; SCHLEHAHN L.; DAMASER M.S. Home bladder pressure monitoring in children with myelomeningocele. **J. Urol.**, 160:518, 1998.
- BASKIN L.S.; KOGAN B.A.; BERNARD F. Treatment of infants with neurogenic bladder dysfunction using anticholinergic drugs and intermittent catheterisation. **Br. J. Urol.** 66:532, 1990.
- BAUER S.B. Pediatric Neurourology. In: KRANE R.J.; SIROKY M.B. **Clinical Neurourology**. Boston, Little, Brown, 1979, p275-294.
- BAUER S.B.; COLODNY A.H.; RETIK A.B. The management of vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. **J. Urol.**, 128:102, 1982.
- BAUER S.B.; HALLET M.; KHOSHBIN S.; LEBOWITZ R.L.; WINSTON K.R.; GIBSON S.; COLODNY A.H.; RETIK A.B. The predictive value of urodynamic evaluation in the newborn with myelodysplasia. **JAMA**, 252:650, 1984.
- BAUER S.B. Early evaluation and management of children with spina bifida. In: KING L.R., ed: **Urologic Surgery in Neonates and Young Infants**. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p.252-264.
- BEGER J.H.; MEIHUIZEN deREGT M.J.; HOGENESCH I. Progressive neurologic deficit in children with spina bifida aperta . **Z. Kinderchir.**, 41(1):13, 1986.
- BLAIVAS J.G.; LABID K.L.; BAUER S.B.; RETIK A.B. A new approach to electromyography of the external urethral sphincter. **J. Urol.**, 117:773, 1977.
- BLAIVAS J.G.; SINHA H.P.; ZAYED A.H.; LABID K.B. Detrusor-external sphincter dyssynergia. A detailed electromyographic study. **J. Urol.**, 125:545, 1981.

- BOZKURT P.; KILIÇ N.; KAYA G.; YEKER Y.; ELIÇEVİK M.; SÖYLET Y. The effects of intranasal midazolam on urodynamic studies in children. **Br. J. Urol.**, 78(2): 282, 1996.
- BRADLEY W.E.; TIMM G.W.; SCOTT F.B. Cistometry V, bladder sensation. **Urology**, 6:654, 1975.
- BROWN J.H.; TAYLOR P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: HARDMAN J.G.; GILMAN A.G.; LIMBIRD L.E., eds: **Goodman & Gilman's – The Pharmacological Basis of Therapeutics**, 9^a ed., 1996, p141.
- CAMPBELL M.F. Urologic complications of anorectal and colon surgery. **Amer. J. Proctol.**, 12:43, 1961.
- CASS A.S.; LUXENBERG M.; JOHSON C.F.; GLEICH P. Management of the neurogenic bladder in 413 children. **J. Urol.**, 132:521, 1984.
- CHURCHILL B.M.; McKENNA P.H.; SHOSKES D.; SHELDON C.A. Pediatric Renal Transplantation. In: KELALIS P.P.; KING L.R.; BELMAN A .B. **Clinical Pediatric Urology.**, 3rd ed., Saunders Co., 1992, p1234-1313.
- COHEN R.A.; RUSHTON H.G.; BELMAN A.B.; KASS E.J.; MAJD M.; SHAER C. Renal scarring and vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia. **J. Urol.**, 144:541, 1990.
- CONNOR J.P.; BETRUS G.; FLEMING P.; PERLMUTTER A.D.; REITELMAN C. Early cystometrograms can predict the response to intravesical instillation of oxybutynin chloride in myelomeningocele patients. **J. Urol.**, 151:1045, 1994.
- CORTIVO R.; PAGANO.; PASSERINI G.; ABANTAGELO G.; CASTELLANI I. Elastin and collagen in the normal and obstructed urinary bladder. **Brit. J. Urol.**, 53:134, 1981.
- CZEIZEL A .E.; DUDAS I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by preconceptional vitamin supplementation. **N. Engl. J. Med.**, 321:1832, 1992.
- D'ANCONA C.A.L.; PEREIRA F.A.; MONTEIRO L.M.C.; RIZZIOLI M.; NETTO N.R.Jr. Valor do cateterismo intermitente limpo no tratamento da disfunção vesical. **J. Bras. Urol.**, 19(2):94, 1993.
- D'ANCONA C.A .L. Mielomeningocele. In: D'ANCONA C.A.L.; NETTO Jr. N.R. **Aplicações Clínicas da Urodinâmica**, Campinas, SP, 1995, p117-134.
- de BADIOLA F.I.; CASTRO-DIAZ D.; HART-AUSTIN C.; GONZALEZ R. Influence of preoperative bladder capacity and compliance on the outcome of artificial sphincter implantation in patients with neurogenic sphincter incompetence. **J. Urol.**, 148:1493, 1992.

- De GROAT W.C.; STEERS W.D. Autonomic regulation of the urinary bladder and sexual organs. In: LOEWY A. D.; SPYER K.M., eds: **Central Regulation of the Autonomic Functions**, 1st ed. Oxford, Oxford University Press, 1990, p313.
- DIOKNO A.C.; LAPIDES J. Oxybutynin: A new drug with analgesic and anticholinergic properties. **J. Urol.**, 108:307, 1972.
- DIOKNO A.C.; KOFF S.A.; BENDER L.F. Periurethral striated muscle activity in neurogenic bladder dysfunction. **J. Urol.**, 112:743, 1974.
- DJAVAN B.; LIN V.; KAPLAN E.P.; RICHIER J.C.; SHARIAT S.; MARBERGER M.; McCONNELL J.D. Decreased elastin gene expression in noncompliant human bladder tissue: a competitive reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. **J. Urol.**, 160:1662, 1998.
- EDELSTEIN R.A.; BAUER S.B.; KELLY M.D.; DARBEY M.M.; PETERS C.A.; ATALA A.; MANDELL J.; COLODNY A.H.; RETIK A.B. The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. **J. Urol.**, 154:1500, 1995.
- EKLÖF O.; NAGLO A.S. Correlation of detrusor vesicae activity to radiologic findings in childhood myelodysplasia. **Acta Rad. Diag.**, 26:101, 1985.
- ERICKSON D.; BARTHOLOMEW T.; MARLIN A. Sonographic evaluation and conservative management of newborns with myelomeningocele and hydronephrosis. **J. Urol.**, 142:592, 1989.
- EVANS A.T.; FELKER J.R.; SHANK R.A. III; SUGARMAN S.R. Pitfalls of urodynamics. **J. Urol.**, 122:220, 1979.
- FAIRHURST J.J.; RUBIN C.M.; HYDE I.; FREEMAN N.V.; WILLIAMS J.D. Bladder capacity in infants. **J. Pediatr Surg.**, 26:55, 1991.
- FROEMMING C.; LIMA C.L.M.; KOFF W. Avaliação urodinâmica e radiológica em pacientes com mielomeningocele. **J. Bras. Urol.**, 15(2):103, 1989.
- GALLOWAY N.T.; MEKRAS J.A.; HELMS M.; WEBSTER G.D. An objective score to predict upper tract deterioration in myelodysplasia. **J. Urol.**, 145:535, 1991.
- GERANIOTIS E.; KOFF S.A.; 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.**, 139:85, 1988.
- GERMAN K.; BEDWANI J.; DAVIES J.; BRADING A.F.; STEPHENSON T.P. An assessment of the contribution of visco-elastic factors in the aetiology of poor compliance in the human neuropathic bladder. **Br. J. Urol.**, 74:744, 1994.
- GHONIEM G.M.; BLOOM D.A.; McGUIRE E.J.; STEWART K.L. Bladder compliance in meningomyelocele children. **J. Urol.**, 141:1404, 1989.

- GHONIEM G.M.; ROACH M.B.; LEWIS V.H.; HARMON E.P. The value of leak pressure and bladder compliance in the urodynamic evaluation of meningomyelocele patients. **J. Urol.**, 144:1440, 1990.
- GHONIEM G.M.; SHOUKRY M.S.; HASSOUMA M.E. Detrusor properties in myelomeningocele patients: in vitro study. **J. Urol.**, 159:2193, 1998.
- GILPIN S.A. ; GOSLING J.A. ;BARNARD R.J. Morphological and morphometric studies of the human obstructed, trabeculated urinary bladder. **Brit. J. Urol.**, 57:525, 1985.
- GOESSL C.; KNISPEN H.H.; FIEDLER U.; HÄRLE B.; STEFFEN-WILKE K.; MILLER K. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. **Urology**, 51(1):94, 1998.
- GREENFIELD S.P.; FERA M. The use of intravesical oxybutynin chloride in children with neurogenic bladder. **J. Urol.**, 146:532, 1991.
- GUP D.I.; BAUMANN M.; LEPOR H.; SHAPIRO E. Muscarinic cholinergic receptors in normal pediatric and myelodysplastic bladders. **J. Urol.**, 142:595, 1989.
- GUTTMANN L.; FRANKEL H. The value of intermittent catheterization in the early management of traumatic paraplegic and tetraplegia. **Paraplegia**, 4:63, 1966.
- HEHIR M.; FITZPATRICK J.M. Oxybutynin and the prevention of urinary incontinence in spina bifida. **Eur. Urol.**, 11:254, 1985.
- HERNANDEZ R.D.; HURWITZ R.S.; FOOTE J.E.; ZIMMERN P.E.; LEACH G.E. Nonsurgical management of threatened upper urinary tracts and incontinence in children with myelomeningocele. **J. Urol.**, 153:1582, 1994.
- INTERNATIONAL CONTINENCE SOCIETY. First report on the standardization of terminology of lower urinary tract function. **Br. J. Urol.** 48:39, 1976.
- JOHNSON H.W.; ANDERSON J.D.; CHAMBERS G.K.; ARNOLD W.J.; IRWIN B.J.; BRINTON J.R. A short-term study of nitrofurantoin prophylaxis in children managed with clean intermittent catheterization. **Pediatrics**, 93:752, 1994.
- JOSEPH D.B. The effect of medium-fill and slow-fill cystometry on bladder pressure in infants and children with myelodysplasia. **J. Urol.**, 147:444, 1992.
- KAEFER M.; ZURAKOWSKI D.; BAUER S.B.; RETIK A.B.; PETERS C.A.; ATALA A.; TREVES S.T. Estimating normal bladder capacity in children. **J. Urol.**, 158:2261, 1997.
- KAPLAN W.E.; FIRLIT C.F. Management of reflux in the myelodysplastic child. **J. Urol.**, 129:1195, 1983.

- KAPLINSKI R.; GREENFIELD S.; WAN J.; FERA M. Expanded followup of intravesical oxybutynin choride use in children with neurogenic bladder. **J. Urol.**, 156:753, 1996.
- KASABIAN N.G.; BAUER S.B.; DYRO F.M.; COLODNY A.H.; MANDELL J.; RETIK A.B. 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.**, 146:840, 1992.
- KASS E.J.; KOFF S.A.; DIOKNO A.C.; LAPIDES J. The significance of bacilluria in children on long-term intermittent catheterization. **J. Urol.**, 126:223, 1981.
- KIM K.M.; KOGAN B.A .; MASSAD C.A .; HUANG Y-C. Collagen and elastin in the obstructed bladder. **J. Urol.**, 146:528, 1991.
- KOFF S.A . Estimating bladder capacity in children. **Urology**, 21:218, 1983.
- KRANE R.J.; SIROKY M.B. Classification of voiding dysfunction: Value of classification systems. In: BARRETT D.M.; WEIN A.J., eds: **Controversies in Neuro-Urology**, New York, Churchill Livingstone, 1984, p.223-238.
- KURZROCK E.A.; POLSE S. Renal deterioration in myelodysplastic children: urodynamic evaluation and clinical correlates. **J. Urol.**, 159:1657, 1998.
- LAIS A .; KASABIAN N.G.; DYRO F.M.; SCOTT R.M.; KELLY M.D.; BAUER S.B. Neurosurgical implication of continuous neuro-urological surveillance of children with myelodysplasia. **J. Urol.**, 150:1879, 1993.
- LANDAU E.H.; JAYANTHI V.R.; CHURCHILL B.M.; SHAPIRO E.; GILMOUR R.F.; KHOURY A.E.; MACARAK E.J.; McLORIE G.A.; STECKLER R.E.; KOGAN B.A. Loss of elasticity in dysfunctional bladders: urodynamic and histochemical correlation. **J. Urol.**, 152:702, 1994a.
- LANDAU E.H.; CHURCHILL B.M.; JAYANTHI V.R.; GILMOUR R.F.; STECKLER R.E.; McLORIE G.A.; KHOURI A.E. The sensivity of pressure specific bladder volume versus total bladder capacity as a mesure of bladder dysfunction. **J. Urol.**, 152:1578, 1994b.
- LANGMAN J. Derivados dos Folhetos Embrionais e Estabelecimento da Forma do Corpo (Desenvolvimento da 4^a à 8^a Semana). In: LANGMAN J. **Embriologia Médica**, 3rd ed., Editora Atheneu, 1977,p53-71.
- LANGMAN J. Sistema Nervoso Central – Malformações Congênitas. In: LANGMAN J. **Embriologia Médica**, 3rd ed., Editora Atheneu, 1977, p276-316.
- LAPIDES J.; COSTELLO R.T.Jr. Uninhibited neurogenic bladder: a common cause for recurrent urinary infection in normal women. **J. Urol.**, 101:539, 1969.
- LAPIDES J.; DIOKNO A.C. Persistence of infant bladder as a cause for urinary infection in girls. **J. Urol.**, 103:243, 1970.

- LAPIDES J.; DIOKNO A. C.; SILBER S.J.; LOWE B.S. Clean intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. **J. Urol.**, 107:458, 1972.
- LAPIDES J.; DIOKNO A.C.; LOWE B.S.; KALISH M.D. Followup on unsterile, intermittent self-catheterization. **J. Urol.**, 111:184, 1974.
- LAURENCE K.M.; JAMES M.; MILLER M.H.; TENNANT G.B.; CAMPBELL H. Double-blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. **Br. Med. J.**, 282:1509, 1981.
- LINDEHALL B.; CLAESSION I.; HJÄLMAS K.; JODAL U. Effect of clean intermittent catheterisation on radiological appearance of the upper tract in children with myelomeningocele. **Br. J. Urol.**, 67:415, 1991.
- MAIZELS M.; FIRLIT C.F. Pediatric urodynamics. Clinical comparison of surface vs. needle pelvic floor/external sphincter electromyography. **J. Urol.**, 122:518, 1979.
- MASSAD C.A.; KOGAN B.A.; TRIGO-ROCHA F.E. The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride. **J. Urol.**, 148:595, 1992.
- McGUIRE E.J.; WOODSIDE J.R.; BORDEN T.A. ; WEISS R.M. The prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. **J. Urol.**, 126:205, 1981.
- McGUIRE E.J.; WOODSIDE J.R.; BORDEN T.A. Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a followup study. **J. Urol.**, 129:823, 1983.
- McGUIRE E.J.; FITZPATRICK C.C.; WAN J.; BLOOM D.; SANVORDENKER J.; RITCHEY M.; GORMLEY E.A. Clinical assessment of urethral sphincter function. **J. Urol.**, 150:1452, 1993.
- McLORIE G.A.; PEREZ-MARERO R.; CSIMA A.; CHURCHILL B.M. Determinants of hydronephrosis and renal injury in patients with myelomeningocele. **J. Urol.**, 140:1289, 1988.
- MEHROTRA R.M.L. An experimental study of the vesical circulation during distension and cystitis. **J. Path. Bact.**, 66:79, 1953.
- MERRICK M.V.; UTTLEY W.S.; WILD S.R. The detection of pyelonephritic scarring in children by radioisotope imaging. **Br. J. Radiol.**, 53:544, 1980.
- MIZUNAGA M.; MIYATA M.; KANEKO S.; YACHIKU S.; CHIBA K. Intravesical instillation of oxybutynin hydrochloride therapy for patients with a neuropathic bladder. **Paraplegia**, 32:25, 1994.
- MONTEIRO, L.M.C. Valor da avaliação urodinâmica em crianças com mielomeningocele. **Tese – UNICAMP**, Campinas, 1991:1.
- MONTEIRO L.M.C.; D'ANCONA C.A.L. Valor da avaliação urodinâmica em crianças com mielomeningocele. **J. Bras. Urol.**, 17(2):119, 1991.

- MOSSO O .; PELLICANI P. Sur les fonctions de la vessie. **Arch. Ital. Biol.** 1:97-128, 1882.
- MRC VITAMIN STUDY RESEARCH GROUP: prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. **Lancet**, 338:131, 1991.
- OLIVEIRA R.P. Neurofarmacologia. In: D'ANCONA C.A.L.; NETTO N.R.Jr., eds. **Aplicações Clínicas da Urodinâmica**. Campinas, SP, 1995, p15-46.
- OTTOLINI M.C.; SHAER C.M.; RUSHTON H.G.; MAJD M.; GONZALES E.C.; PATEL K.M. Relationship of asymptomatic bacteriuria and renal scarring in children with neuropathic bladders who are practicing clean intermittent catheterization. **J. Pediatr.**, 127:368, 1995.
- PAINTER K.A.; VATES T.S.; BUKOWSKI T.P.; FLEMING P.; FREEDMAN A.L.; SMITH C.A.; GONZALEZ R.; PERLMUTTER A.D. Long-term intravesical oxybutynin chloride therapy in children with myelodysplasia. **J. Urol.**, 156:1459, 1996.
- PALMER L.S.; ZEBOLD K.; FIRLIT C.F.; KAPLAN W.E. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. **J. Urol.**, 157:638, 1997.
- PEREZ L.M.; KHOURY J.; WEBSTER G.D. The value of urodynamic studies in infants less than 1 year old with congenital spinal dysraphism. **J. Urol.**, 148:584, 1992 ; Edelstein e colaboradores, 1995.
- RENWICK J.H. Spina bifida and the potati. **New Sci.**, 56:277, 1972.
- SANDBERG L.B.; SOSKEL N.T.; LESLIE J.G. Elastin structure, biosynthesis and relation to disease state. **New Engl. J. Med.**, 304:566, 1981.
- SCHLAGER T.; DILKS S.; TRUDELL J.; *et al.* Bacteriuria in children with neuropathic bladder treated with intermittent catheterization: natural history. **J. Pediatr.**, 126:490, 1995.
- SHAPIRO E.; BECICH M.J.; PERLMAN E.; LEPOR H. Bladder wall abnormalities in myelodysplastic bladders: A computer assisted morphometric analysis. **J. Urol.**, 145:1024, 1991.
- SIDI A.A.; DYKSTRA D.D.; GONZALEZ R. The value of urodynamic testing in the management of neonates with myelodysplasia: a prospective study. **J. Urol.**, 135:90, 1986.
- SPINDEL M.R.; BAUER S.B.; DYRO F.M.; KRARUP C.; KHOSHBIN S.; WINSTON K.R.; LEBOWITZ R.L.; COLODNY A.H.; RETIK A.B. The changing neurourological lesion in myelodysplasia. **JAMA**, 258:1630, 1987.
- STEIN S.C.; FELDMAN J.G.; FREILANDER M.; KLEIN R.J. Is myelomeningocele a disappearing disease? **Pediatrics**, 69:511, 1982.

- STEINHARDT G.F.; GOODGOLD H.M.; SAMUELS L.D. The effect of intravesical pressure on glomerular filtration rate in patients with myelomeningocele. **J. Urol.**, 140:1293, 1988.
- STYLES R.A.; NEAL D.E.; RAMSDEN P.D. Comparison of long-term monitoring and standard cystometry in chronic retention of urine. **Br. J. Urol.**, 58:652, 1986.
- SUSSET J.G. Cystometry. In: KRANE R.J.; SIROKY M.B., eds. **Clinical Neurourology**. Boston, Little, Brown, 1979, p163-184.
- TEICHMAN J.M.; SCHERZ H.C.; KIM K.D.; CHO D.H.; PACKER M.G.; KAPLAN G.W. An alternative approach to myelodysplasia management: aggressive observation and prompt intervention. **J. Urol.**, 152:807, 1994.
- TURNER-WARWICK R.T. Some clinical aspects of detrusor dysfunction. **J. Urol.**, 113:539, 1975.
- VanGOOL J.D.; KUIJTEN R.H.; DONCKERWOLKE R.A.; KRAMER P.P. Detrusor-sphincter dyssynergia in children with myelomeningocele: A prospective study. **Z. Kinderchir.**, 37:148, 1982.
- VanGOOL J.D. Vesicoureteral reflux: the urodynamic dimensions. **Dial. Pediatr. Urol.**, 6(12)-4, 1983.
- VERECKEN R.L. Bladder pressure and kidney function in children with myelomeningocele: review article. **Paraplegia**, 30:153, 1992.
- WAN J.; McGUIRE E.J.; BLOOM D.A. ; RITCHEY M.L. Stress leak point pressure: A diagnostic tool for incontinent children. **J. Urol.**, 150:700, 1993.
- WARKANY J.; BEAUDRY P.H.; HORNSTEIN S. Attempted abortion with aminopterin: malformations of the child. **A.M. A J. Dis. Child.**, 97:274, 1959.
- WEBSTER G.D.; EL-MAHROVKY A.; STONE A.R.; ZAKRZEWSKI C. The urological evaluation and management of patients with myelodysplasia. **Br. J. Urol.**, 58:261, 1986.
- WESTON P.M.T.; ROBINSON L.Q.; WILLIAMS S.; THOMAS M.; STEPHENSON T.P. Poor compliance early filling in the neuropathic bladder: review of 156 cases. **Br. J. Urol.**, 63:28, 1989.
- WILLIAMS M.P.L.; KATZ Z.; ESCALA J.M.; RICKWOOD A. M.K. Peripheral neurology as a predictor of bladder dysfunction in congenital neuropathic bladder. **Br. J. Urol.**, 62:51, 1988.
- WLADIMIROFF J.W.; CAMPBELL S. Fetal urine production rates in normal and complicated pregnancy. **Lancet**, i(849):151, 1974.
- WOODS C.; ATWELL J.D. Vesico-ureteric reflux in neuropathic bladder with particular reference to the development of renal scarring. **Eur. Urol.**, 8:23, 1982.

WOODSIDE J.R.; McGUIRE E.J. Technique for detection of detrusor hypertonia in the presence of urethral sphincteric incompetence. **J. Urol.**, 127:740, 1982.

WOODSIDE J.R.; BORDEN T.A. Determination of true intravesical filling pressure in patients with vesicoureteral reflux by Fogarty catheter occlusion of ureters. **J. Urol.**, 127:1149, 1982.

WYNDAELE J.J.; deSY W.A. Correlation between the findings of a clinical neurological examination and the urodynamic dysfunction in children with myelodysplasia. **J. Urol.**, 133:638, 1985.

YALLA S.V.; ROSSIER A.B.; FAM B. Dyssynergic vesicourethral responses during bladder rehabilitation in spinal cord injury patients: effects of suprapubic percussion, Credé method and bethanocol chloride. **J. Urol.**, 115:575, 1976.

ZINNER N.R.; PACQUIN A .J. Clinical urodynamics: I. Studies of intravesical pressure in normal human female subjects. **J. Urol.**, 90:719, 1963.

ZWIERS W.; vanDRIEL M.; de RUITER B.J.; BEEKHUIS H.; PIERS B.A. Radionuclide renography to evaluate urodynamically expected upper tract obstruction in patients with meningomyelocele. **J. Urol.**, 128:845, 1987.

ANEXOS

ANEXO 1 - Características Clínico-Radiológicas Individuais dos Pacientes com Mi-lomeningocele

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Hidronefrose	Refluxo Vesicoureteral	Cicatriz Renal
1	10	fem	não	não	não
2	7	fem	não	não	sim
3	5	mas	não	não	não
4	8	fem	não	sim	não
5	12	mas	não	não	não
6	8	fem	sim	sim	sim
7	2	fem	não	não	não
8	3	mas	não	não	não
9	11	fem	sim	sim	sim
10	5	mas	não	não	não
11	3	mas	não	não	não
12	6	fem	sim	não	sim
13	5	mas	sim	sim	não
14	4	fem	sim	sim	sim
15	5	mas	não	não	não
16	8	fem	sim	não	não
17	1	mas	não	não	não
18	3	fem	sim	sim	não
19	3	fem	não	não	não
20	11	mas	não	não	não
21	7	fem	não	não	não
22	4	mas	não	não	não
23	5	fem	não	não	não
24	10	mas	sim	sim	sim
25	6	mas	não	não	não
26	7	mas	não	não	não
27	7	mas	sim	não	sim
28	4	mas	sim	não	não
29	12	mas	sim	sim	sim
30	5	fem	não	sim	não
31	5	fem	não	não	não
32	7	fem	não	não	sim
33	8	fem	sim	não	sim
34	8	fem	não	não	não
35	5	fem	não	não	não
36	7	mas	não	não	sim
37	2	fem	não	não	não
38	5	fem	não	não	não
39	5	fem	não	não	sim
40	1	mas	não	não	não
41	2	mas	sim	sim	não
42	6	mas	não	não	não
43	2	fem	não	não	não
44	5	fem	sim	sim	sim
45	2	mas	não	não	não
46	2	fem	não	não	não

ANEXO 2 - Características Urodinâmicas Individuais dos Pacientes com Mielomeningocele

Paciente	Pressão perda cmH ₂ O	Capacidade esperada ml	Capacidade inicial ml	Capacidade final ml	Pressão vesical inicial cmH ₂ O	Pressão vesical final cmH ₂ O	Complacência inicial ml/cmH ₂ O	Complacência final ml/cmH ₂ O	Contr. não-ini inicial cm/H ₂ O	Contr. Não-ini Final cm/H ₂ O	Esfínter
1	+40	360	40	70	60	50	0,6	1,4	60	50	dis
2	+40	270	110	300	10	20	11	15	40	20	sin
3	+40	210	200	210	60	60	3,3	3,5	60	0	dis
4	+40	300	100	110	65	75	1,7	1,4	60	0	de
5	+40	420	135	300	55	60	2,4	5	20	0	de
6	+40	300	150	300	45	20	3,3	15	45	0	dis
7	+40	120	40	20	80	60	0,5	0,3	80	60	dis
8	+40	150	250	250	50	60	5	4,1	50	0	dis
9	+40	390	350	400	55	30	6,3	13,3	0	0	dis
10	+40	210	110	200	80	60	1,3	3,3	60	55	dis
11	+40	150	55	180	50	35	1	5,1	0	0	de
12	+40	240	250	210	60	60	4,1	3,5	0	0	dis
13	+40	210	30	30	100	80	0,3	0,4	100	80	dis
14	+40	180	50	150	25	50	2	3	0	0	dis
15	+40	210	90	150	50	80	1,8	1,8	0	0	de
16	+40	300	120	200	80	60	1,5	3,3	0	60	dis
17	+40	90	80	220	50	40	1,6	5,5	0	0	de
18	+40	150	150	210	60	40	2,5	5,2	0	0	sin
19	+40	150	50	90	60	60	0,8	1,5	20	20	dis
20	+40	390	150	300	60	55	2,5	5,4	0	0	de
21	+40	270	30	200	120	40	0,2	5	120	30	dis
22	+40	180	65	120	75	50	0,9	2,4	95	0	dis

...Continuação Anexo 2

Paciente	Pressão perda cmH ₂ O	Capacidade esperada ml	Capacidade inicial ml	Capacidade final ml	Pressão vesical inicial cmH ₂ O	Pressão vesical final cmH ₂ O	Complacência inicial ml/cmH ₂ O	Complacência final ml/cmH ₂ O	Contr. não-ini inicial cm/H ₂ O	Contr. Não-ini Final cm/H ₂ O	Esfínter
23	+40	210	50	65	80	50	0,6	1,3	0	0	dis
24	+40	360	300	470	60	55	5	8,5	0	0	dis
25	+40	240	150	300	60	30	2,5	10	60	0	de
26	+40	270	65	115	60	20	1	5,7	80	0	de
27	+40	270	360	300	40	50	9	6	0	0	sin
28	+40	180	90	120	60	50	1,5	2,4	60	0	dis
29	+40	420	250	650	80	60	3,1	10,8	80	0	dis
30	+40	210	170	225	30	40	5,6	5,6	30	0	de
31	+40	210	130	150	20	20	6,5	7,5	0	0	de
32	+40	270	150	300	55	65	2,7	4	0	0	dis
33	+40	300	100	190	100	70	1	3,8	100	0	dis
34	-40	300	330	–	25	–	13,2	–	0	–	sin
35	-40	210	100	–	15	–	6,6	–	0	–	sin
36	-40	270	110	–	20	–	5,5	–	0	–	de
37	-40	120	100	–	40	–	2,5	–	0	–	sin
38	-40	210	250	–	60	–	4,1	–	0	–	sin
39	-40	210	100	–	10	–	10	–	0	–	sin
40	-40	90	50	–	20	–	2,5	–	0	–	de
41	-40	120	100	–	10	–	10	–	10	–	dis
42	-40	240	200	–	20	–	10	–	0	–	dis
43	-40	120	40	–	40	–	1	–	0	–	sin
44	-40	210	150	–	30	–	5	–	0	–	de
45	-40	120	110	–	10	–	11	–	10	–	sin
46	-40	120	10	–	10	–	1	–	0	–	de

