



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Fernanda Marinho de Lima

**Avaliação inicial do trato urinário inferior de crianças com
mielomeningocele submetidas à correção intrauterina e pós-natal**

Rio de Janeiro

2023

Fernanda Marinho de Lima

Avaliação inicial do trato urinário inferior de crianças com mielomeningocele submetidas à correção intrauterina e pós-natal

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria Cristina Caetano Kuschnir

Coorientadora: Prof.^a Dra. Eliane Maria Garcez Oliveira da Fonseca

Rio de Janeiro

2023

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

L732 Lima, Fernanda Marinho de.
Avaliação inicial do trato urinário inferior de crianças com mielomeningocele submetidas à correção intrauterina e pós-natal /Fernanda Marinho de Lima. - 2023.
85f.

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria Cristina Caetano Kuschnir
Coorientadora: Prof.^a Dra. Eliane Maria Garcez Oliveira da Fonseca

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Sistema Urinário – Cirurgia – Teses. 2. Bexiga neurogênica – Crianças – Teses. 3. Mielomeningocele – Teses. 4. Mielomeningocele – Cirurgia – Teses. 5. Urodinâmica – Teses. I. Kuschnir, Maria Cristina Caetano. II. Fonseca, Eliane Maria Garcez Oliveira da. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.6-053.2:616.83

Bibliotecária: Diana Amado B. dos Santos CRB7/6171

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Fernanda Marinho de Lima

**Avaliação inicial do trato urinário inferior de crianças com mielomeningocele
submetidas à correção intrauterina e pós-natal**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas, da Universidade
do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 15 de setembro de 2023.

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria Cristina Caetano Kuschnir

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientadora: Prof.^a Dra. Eliane Maria Garcez Oliveira da Fonseca

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Flávio Nigri

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. José Ailton Fernandes Silva

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Carlos Arturo Levi D’Ancona

Universidade Estadual de Campinas

Rio de Janeiro

2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às minhas filhas Mariana e Isabela por compreenderem meu trabalho e por me darem oportunidade de poder me dedicar aos estudos, tomando um tempo que seria delas.

Ao meu marido Bruno, pela sua compreensão e pelo apoio aos meus estudos, me impulsionando a seguir em frente.

Aos meus pais Severino e Izaneide pelo amor e apoio incondicionais em todos os momentos de minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Maria Cristina Caetano Kuschnir pela disponibilidade e por toda a orientação, sendo fundamental para a organização e interpretação dos dados deste estudo e à Professora Doutora Eliane Maria Garcez Oliveira da Fonseca, pela confiança depositada em mim, pelo apoio e incentivo que não me permitiram desanimar nesta jornada.

Ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Ao Doutor Bruno Leonardo Scofano Dias e à Enfermeira Marta Regina Ferreira Lima, do Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências, e à Doutora Lenamaris Mendes Rocha Duarte das unidades SARAH Brasília e Centro Internacional de Neurociências e Reabilitação - SARAH Lago Norte, pelo auxílio no recrutamento dos pacientes e na coleta de dados.

Às Enfermeiras Ana Carla Caeiro e Iolanda Correia de Oliveira, do setor de urodinâmica do Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências, pelo auxílio na busca pelos exames urodinâmicos dos pacientes recrutados para a pesquisa.

Ao Doutor André Luís Barboza, da unidade SARAH Brasília, pelo auxílio na análise de dados dos exames urológicos especializados dos pacientes recrutados para a pesquisa.

Ao Estatístico Marcelo Barbosa Anzanel, do Centro Internacional SARAH Neuroreabilitação e Neurociências pelo auxílio na busca pelos pacientes e, juntamente com o Doutor Bruno Leonardo Scofano Dias, pelo auxílio na análise estatística do estudo.

À Bibliotecária Luciana Ribeiro de Assunção, do Centro Internacional SARAH Neuroreabilitação e Neurociências, pelo auxílio na busca pelas referências bibliográficas necessárias à elaboração deste estudo.

E, por último, mas não de menor importância, às crianças e às suas famílias, por aceitarem participar desta pesquisa.

RESUMO

LIMA, Fernanda Marinho de. **Avaliação inicial do trato urinário inferior de crianças com mielomeningocele submetidas à correção intrauterina e pós-natal**. 2023. 85 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Mielomeningocele é um defeito congênito do sistema nervoso central e a maioria dos indivíduos com esta condição desenvolve bexiga neurogênica, o que pode resultar em doença renal crônica. Tradicionalmente, a cirurgia para correção da mielomeningocele é realizada nas primeiras horas seguintes ao nascimento. Há alguns anos foi criado o reparo intrauterino da mielomeningocele, com resultados encorajadores em relação à hidrocefalia e à função motora, mas com benefícios ainda não tão claros na função do trato urinário. O objetivo deste estudo foi avaliar a função inicial do trato urinário inferior de crianças com mielomeningocele submetidas ao reparo cirúrgico intrauterino, comparando com crianças com mielomeningocele submetidas ao reparo pós-natal. Foi realizado um estudo transversal com base nos registros de prontuários de crianças com mielomeningocele admitidas no período de janeiro de 2017 a janeiro de 2022 e atendidas nas unidades da Rede SARA H no Rio de Janeiro e em Brasília. Na pesquisa foram incluídas 147 crianças, separadas nos grupos reparo intrauterino, com 44 crianças e reparo pós-natal, com 103 crianças. Foram descritos e analisados: características sócio-demográficas, funcionais e clínicas; repercussões no trato urinário superior; parâmetros urodinâmicos e classificação de risco para deterioração do trato urinário superior após os exames urológicos, comparando os dados dos dois grupos. As crianças do grupo reparo intrauterino foram admitidas mais precocemente (entre 1 a 27 meses; mediana 3.50 [IIQ 2.00-6.00] no grupo intrauterino e entre 1 a 34 meses; mediana 6.00 [IIQ 3.00-12.5] no grupo pós-natal) ($p = 0.001$) e realizaram os exames urológicos de forma mais precoce (entre 4 e 31 meses; mediana 10.0 [IIQ 7.00-14.2] no grupo intrauterino e entre 4 e 36 meses; mediana 15.0 [IIQ 10.5-21.5] no grupo pós-natal) ($p < .001$). Em relação aos parâmetros urodinâmicos, não foram observadas diferenças significativas na frequência de hiperatividade detrusora, com percentual alto em ambos os grupos ($p = 0.532$; IC95% 0.88 a 1.28), nas pressões detrusoras de perda ($p = 0.799$; IC95% -34.9 a 41.5) e nas pressões detrusoras ao final do enchimento ($p = 0.484$; IC95% -4.00 a 2.00) entre os pacientes submetidos à cirurgia intrauterina e à cirurgia pós-natal, levando a uma classificação de risco semelhante entre os grupos. Também não foram observadas diferenças nas frequências desfechos considerados desfavoráveis, como alterações da função renal nos exames laboratoriais ($p = 0.471$; IC95% 0.46 a 5.26), hidronefrose moderada a grave ($p = 0.897$; IC95% 0.12 a 5.72) e refluxo vesicoureteral graus III a V ($p = 0.818$; IC95% 0.29 a 2.58). Nossos resultados, portanto, não evidenciaram diferença na avaliação inicial da função do trato urinário inferior das crianças submetidas ao reparo intrauterino da mielomeningocele, quando comparadas às crianças submetidas à cirurgia pós-natal.

Palavras-chave: mielomeningocele; cirurgia intrauterina; cirurgia fetal; bexiga neurogênica; trato urinário superior; urodinâmica.

ABSTRACT

LIMA, Fernanda Marinho de. **Initial assessment of the lower urinary tract in children with myelomeningocele undergoing intrauterine and postnatal correction.** 2023. 85 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023.

Myelomeningocele is a birth defect of the central nervous system and most individuals with this condition develop a neurogenic bladder, which can result in chronic kidney disease. Traditionally, surgery to correct myelomeningocele is performed in the first few hours after birth. A few years ago, the intrauterine repair of myelomeningocele was created, with encouraging results in relation to hydrocephalus and motor function, but with still not so clear benefits in urinary tract function. The aim of this study was to evaluate the initial function of the lower urinary tract in children with myelomeningocele who underwent intrauterine surgical repair, compared with children with myelomeningocele who underwent postnatal repair. A cross-sectional study was carried out based on the medical records of children with myelomeningocele admitted from January 2017 to January 2022 and attended at the SARAH Network units in Rio de Janeiro and Brasília. The research included 147 children, separated into the intrauterine repair group, with 44 children, and postnatal repair, with 103 children. The following were described and analyzed: socio-demographic, functional and clinical characteristics; repercussions on the upper urinary tract; urodynamic parameters and risk classification for upper urinary tract deterioration after urological examinations, comparing data from both groups. Children in the intrauterine repair group were admitted earlier (between 1 to 27 months; median 3.50 [IIQ 2.00-6.00] in the intrauterine group and between 1 to 34 months; median 6.00 [IIQ 3.00-12.5] in the postnatal group) ($p = 0.001$) and performed urological examinations earlier (between 4 and 31 months; median 10.0 [IIQ 7.00-14.2] in the intrauterine group and between 4 and 36 months; median 15.0 [IQR 10.5-21.5] in the postnatal group) ($p < .001$). Regarding the urodynamic parameters, no significant differences were observed in the frequency of detrusor hyperactivity, with a high percentage in both groups ($p = 0.532$; 95%CI 0.88 to 1.28), in detrusor leak point pressures ($p = 0.799$; 95%CI -34.9 to 41.5) and at the end of filling pressures ($p = 0.484$; 95%CI -4.00 to 2.00) between patients undergoing intrauterine surgery and postnatal surgery, leading to a similar risk classification between groups. No differences were observed in the frequencies of outcomes considered unfavorable, such as changes in renal function in laboratory tests ($p = 0.471$; 95%CI 0.46 to 5.26), moderate to severe hydronephrosis ($p = 0.897$; 95%CI 0.12 to 5.72) and vesicoureteral reflux degrees III to V ($p = 0.818$; 95%CI 0.29 to 2.58). Our results, therefore, showed no difference in the initial assessment of lower urinary tract function in children who underwent intrauterine repair of myelomeningocele, when compared to children who underwent postnatal surgery.

Keywords: myelomeningocele. intrauterine surgery. fetal surgery. neurogenic bladder.
urinary tract. urodynamics

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Morbidades mais comuns em crianças com MMC.....	14
Figura 2 –	Anatomia do trato urinário inferior.....	21
Figura 3 –	Vias neurais eferentes do trato urinário inferior: (A) Inervação do trato urinário inferior. (B) Mecanismo dos neurotransmissores e vias eferentes que regulam o trato urinário inferior	23
Figura 4 –	Circuitos neurais que controlam a continência e micção - Reflexos de armazenamento e reflexos de micção.....	25

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Variação das idades de admissão das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal.....	41
Gráfico 2 –	Sexo das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal.....	42
Gráfico 3 -	Variação das idades das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal na realização dos primeiros exames urológicos na Rede Sarah.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características clínicas e funcionais das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal, avaliadas pela sua frequência e risco relativo.....	43
Tabela 2 –	Médias e medianas dos parâmetros urodinâmicos das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal.....	45
Tabela 3 -	Frequências e risco relativo dos parâmetros urodinâmicos das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal	46
Tabela 4 –	Médias e medianas dos parâmetros urodinâmicos das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal, que não estavam em tratamento anticolinérgico.....	47
Tabela 5 –	Frequências e risco relativo dos parâmetros urodinâmicos das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal, que não estavam em tratamento anticolinérgico	47
Tabela 6 –	Risco relativo de espessamento de parede vesical, hidronefrose, refluxo vesicoureteral e alteração de função renal em crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal.	48
Tabela 7 -	Classificação de risco após os primeiros exames urológicos das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CVE	Capacidade vesical estimada
CVIL	Cateterismo vesical intermitente e limpo
DP	Desvio padrão
DVP	Derivação ventrículo peritoneal
EAU	Associação Europeia de Urologia
ESPU	Sociedade Europeia de Urologia Pediátrica
GIU	Grupo reparo intrauterino
GPN	Grupo reparo pós-natal
IG	Idade gestacional
IIQ	Intervalo interquartil
ITU	Infecção de trato urinário
L2	Segunda vértebra lombar
MMC	Mielomeningocele
MOMS	Management of Myelomeningocele Study
OMS	Organização Mundial de Saúde
PMC	Centro pontino da micção
RVU	Refluxo vesicoureteral
S1	Primeira vértebra sacral
S2	Segunda vértebra sacral
S4	Quarta vértebra sacral
T1	Primeira vértebra torácica
T10	Décima vértebra torácica
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TU	Trato urinário
TUS	Trato urinário superior
UCM	Uretrocistografia miccional
UMPIRE	Urologic Management to Preserve Initial Renal Function
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
USG	Ultrassonografia

LISTA DE SÍMBOLOS

<	Menor que
%	Porcentagem
vs	Versus
=	Igual
+	mais
cm	Centímetro
H ₂ O	Molécula da água
mg	Miligrama
kg	Quilograma
β	Beta
α	Alfa
Fr	French
ml	Mililitro
×	Multiplicação
>	Maior que
mm	Milímetro
±	Mais ou menos

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
1.1	Cirurgia intrauterina x Cirurgia pós-natal	16
1.1.1	<u>Resultados após cirurgia corretiva de mielomeningocele intrauterina</u>	18
1.1.1.1	Malformação de Arnold-Chiari II.....	18
1.1.1.2	Hidrocefalia e derivação após reparo intrauterino da mielomeningocele.	18
1.1.1.3	Função motora.....	19
1.1.1.4	Função vesical.....	19
1.1.1.5	Outras avaliações do estudo MOMS.....	20
1.2	Mielomeningocele e bexiga neurogênica	20
1.2.1	<u>Neurofisiologia de trato urinário</u>	20
1.2.1.1	Fisiologia da micção.....	23
1.2.1.1.1	Fase de enchimento vesical.....	23
1.2.1.1.2	Fase de micção.....	24
1.2.2	<u>Disfunção neurogênica do trato urinário inferior – a bexiga neurogênica</u>	25
1.2.2.1	Diagnóstico.....	27
1.2.2.2	Tratamento.....	30
2	OBJETIVOS	33
2.1	Objetivo geral	33
2.2	Objetivos específicos	33
3	MÉTODOS	34
3.1	Desenho do estudo	34
3.2	Critérios de inclusão	34
3.3	Critérios de exclusão	34
3.4	Protocolo de coleta de dados	35
3.5	Definição das variáveis	37
3.6	Análise estatística	39
3.7	Aspectos éticos	40
4	RESULTADOS	41

4.1	Características sociodemográficas, funcionais e clínicas.....	41
4.2	Avaliação urodinâmica.....	44
4.3	Avaliação por exames de imagem e da função renal.....	48
4.4	Classificação de risco após os primeiros exames urológicos.....	49
5	DISCUSSÃO	51
	CONCLUSÃO.....	58
	REFERÊNCIAS.....	59
	APÊNDICE A – Protocolo de coleta de dados.....	66
	APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	70
	ANEXO A - Carta de aprovação do Comitê de Ética.....	72
	ANEXO B - Carta de aprovação do Comitê de Ética emenda.....	79

INTRODUÇÃO

Mielomeningocele (MMC) é um defeito congênito do sistema nervoso central causado por falha primária de fechamento do tubo neural durante o período embriológico. A lesão é caracterizada por protrusão das meninges e da medula espinhal através de um defeito de fusão na linha média do tubo neural caudal, formando um saco contendo líquido cefalorraquidiano com tecido neural malformado e displásico no centro (Danzer *et al.*, 2020; Mitchell *et al.*, 2004).

A MMC é um dos tipos mais comuns de defeito aberto do tubo neural, levando à exposição da medula ao ambiente externo. Apesar de avanços consideráveis terem sido feitos na sua prevenção pela suplementação de ácido fólico preconcepção, a MMC ainda afeta aproximadamente 5/10.000 nascimentos na Europa e 3/10.000 nos Estados Unidos da América (Canfield, 2014; Danzer *et al.*, 2020; Dewan; Wellons, 2019; Joyeux *et al.*, 2018; Khoshnood *et al.*, 2015; Parker *et al.*, 2010). Quanto menor o desenvolvimento socioeconômico do país, maior o índice de MMC, conforme mostrou o mapa da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2003 (World Health Organization, 2003). Os estudos de prevalência de MMC no Brasil e na América Latina apresentam uma taxa média de 1.0 a 1.9/10.000 nascidos vivos (Bevilacqua; Pedreira, 2015; Buoro, Nogueira, 2020).

Lesões que acometem a medula espinhal são formas graves entre as lesões incapacitantes, por ser a medula uma via de comunicação entre diversas partes do corpo e o cérebro, e centro de controle de importantes funções corporais. Na MMC além da malformação da medula, podemos encontrar malformações cerebrais e alterações secundárias (morbidades) multissistêmicas que afetam os sistemas nervoso, musculoesquelético, intestinal, urinário, a pele, o desenvolvimento global, a aprendizagem e as funções executivas, com consequente impacto na funcionalidade e vida a criança e da família (Adzick, 2010, 2013; Danzer *et al.*, 2020; Macedo JR *et al.*, 2015; Mitchell *et al.*, 2004).

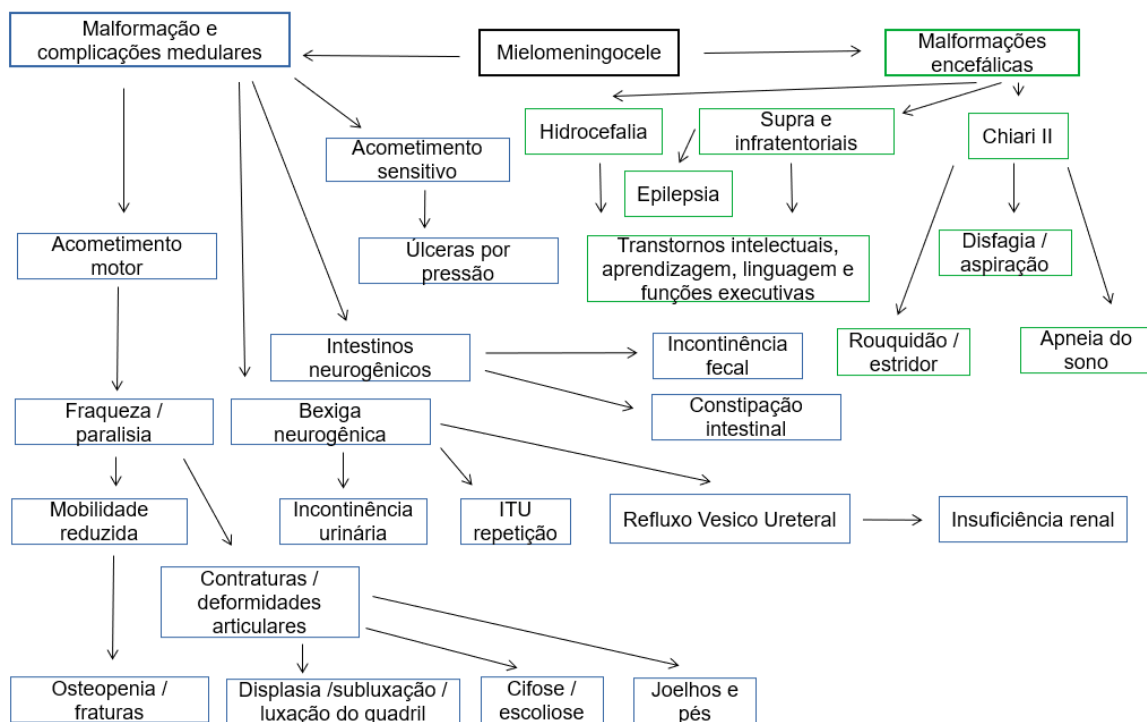
As malformações no encéfalo podem, em geral, acarretar hidrocefalia e malformação de Arnold-Chiari tipo II (com sintomas correspondentes), transtornos de aprendizagem e de funções executivas (gerando impactos na independência pessoal e financeira em longo prazo) e epilepsia (Adzick, 2010, 2013; Danzer *et al.*, 2020; Macedo JR *et al.*, 2015; Mitchell *et al.*, 2004).

As malformações medulares podem acarretar acometimento motor com paralisia/fraqueza, mobilidade reduzida, contraturas articulares; disfunção neurogênica do

trato urinário inferior, com incontinência urinária, infecções do trato urinário (ITU), risco de evolução para refluxo vesicoureteral (RVU) e para insuficiência renal; intestino neurogênico, com constipação intestinal e/ou incontinência fecal; e acometimento sensitivo, facilitando a ocorrências de lesões por pressão e de outras lesões cutâneas (Adzick, 2010, 2013; Danzer *et al.*, 2020; Macedo Jr *et al.*, 2015; Mitchell *et al.*, 2004).

A figura 1 ilustra as morbidades mais comuns em crianças com MMC e a complexidade da patologia.

Figura 1 – Morbidades mais comuns em crianças com MMC



Fonte: A autora, 2023.

Quase todos os indivíduos com MMC desenvolvem disfunção neurogênica do trato urinário inferior, também denominada bexiga neurogênica ou neuropática (Stark, 1971; Thorup; Munck, 1994; Thorup; Biering- Sorensen, Cortes, 2010). Disfunção neurogênica do trato urinário inferior refere-se à alteração na função da bexiga e da uretra, no contexto de uma doença neurológica significativa, clinicamente confirmada (Gajewski *et al.*, 2018). Esse processo está relacionado às anormalidades embriológicas do sistema nervoso autônomo e do sistema nervoso somático eferente e tem início no período pré-natal. Inerções inadequadas da bexiga podem causar função anormal durante as fases de armazenamento e de micção e, desta forma, levar a dano e insuficiência renal (Korzeniecka-Kozerska *et al.*, 2015; Van Gool, 1984).

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O tratamento da MMC consiste no fechamento cirúrgico do canal vertebral e cuidados de suporte clínico e de reabilitação ao longo da vida (Adzick, 2013).

Tradicionalmente, um defeito neural aberto é fechado nas primeiras horas a dias seguintes ao parto. Ao estabelecer uma camada coberta de pele acima do defeito aberto, o reparo pós-natal atenua o risco de infecção e serve para alcançar um resultado estético adequado. Além disso, a criação de um plano de proteção entre o tecido neural e o ambiente externo teoricamente alivia mais danos neurológicos às raízes nervosas e à medula espinhal (Dewan; Wellons, 2019).

Há alguns anos, evidências clínicas e estudos em modelo animal sugeriram que a correção do defeito, antes do nascimento, poderia favorecer o desenvolvimento neurológico e, com este objetivo, surgiu a cirurgia fetal. A hipótese era que a intervenção intrauterina poderia proteger a medula espinhal de danos contínuos e normalizar a dinâmica dos fluidos no cérebro do feto (Adzick *et al.*, 2011; Bevilacqua, Pedreira, 2015; Heffez *et al.*, 1990). O primeiro reparo intrauterino MMC foi realizado em 1997 e descrito no artigo de Tulipan e Bruner em 1998 (Brock *et al.*, 2015; Tulipan; Bruner, 1998). No entanto, somente após a publicação do Management of Myelomeningocele Study (MOMS) em 2011, essa terapia ganhou popularidade (Adzick *et al.*, 2011; Bevilacqua; Pedreira, 2015; Leal Da Cruz *et al.*, 2017).

O MOMS foi um estudo prospectivo randomizado que comparou desfechos clínicos e de desenvolvimento em bebês operados nos períodos pré-natal e pós-natal. Esse estudo revelou diminuição significativa da necessidade de inserção de derivação ventriculoperitoneal (DVP) e melhores escores compostos para desenvolvimento intelectual e função motora no grupo de cirurgia pré-natal (Adzick *et al.*, 2011; Bevilacqua, Pedreira, 2015; Brock *et al.*, 2015; Leal Da Cruz *et al.*, 2017). No entanto, esta abordagem cirúrgica também está associada a riscos maternos e fetais aumentados (Adzick *et al.*, 2011; Danzer *et al.*, 2020). Uma das principais complicações do reparo intrauterino da MMC é o parto prematuro. O nascimento prematuro é definido pela OMS como aquele que ocorre antes de 37 semanas completas de gestação e pode ser subdividido em: prematuros extremos (< 28 semanas), muito prematuros (28-31 semanas) e prematuros moderados (32-36 semanas de gestação) (Blencowe *et al.*, 2013). A taxa de prematuridade no MOMS foi de 79%, com idade

gestacional média de 34 semanas ao nascimento e 13% dos pacientes nascidos antes de 30 semanas (Adzick *et al.*, 2011; Leal da Cruz *et al.*, 2017).

Apesar dos encorajadores resultados neurológicos e ortopédicos, o MOMS original não incluía nenhum dado urológico. Os primeiros dados urológicos do MOMS, publicados em 2015, não demonstraram diferenças em grupos operados nos períodos pré-natal e pós-natal, exceto pela diminuição de trabeculação da bexiga nos pacientes submetidos à cirurgia pré-natal (Brock *et al.*, 2015; Leal da Cruz *et al.*, 2017). No Brasil, os poucos estudos encontrados sobre o tema foram realizados por um grupo formado pelos departamentos de Urologia, Neurocirurgia e Obstetrícia-Medicina Fetal da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) (Leal da Cruz *et al.*, 2017; Macedo *et al.*, 2015, 2019, 2022; Parizi *et al.*, 2020).

Até o momento existem poucos estudos realizados com grupo comparativo de crianças com cirurgia pós-natal. Nos grupos estudados, não houve diferença significativa no funcionamento do trato urinário entre os indivíduos operados nos períodos pré ou pós-natal, como evidenciada para o quadro motor e para a diminuição da necessidade de derivação ventrículo-peritoneal. Além disso, ainda encontramos poucos estudos envolvendo a população brasileira.

1.1 Cirurgia intrauterina x Cirurgia pós-natal

Existem atualmente três opções de gestão para a MMC fetal: interrupção da gravidez (em países onde a interrupção gestacional é legalizada), reparação intrauterina e reparação pós-natal (Adzick, 2013; Yamashiro; Galganski; Hirose, 2019).

A protrusão das meninges e da medula espinhal através dos arcos vertebrais abertos leva à exposição e a trauma mecânico da parede uterina e a trauma químico pelo líquido amniótico. Os efeitos clínicos prejudiciais da MMC são explicados por uma hipótese de dois momentos de lesão do tecido, sendo o primeiro o disrafismo espinhal e o segundo o trauma resultante na medula exposta (Adzick, 2013; Yamashiro; Galganski; Hirose, 2019).

Anteriormente, o reparo pós-natal era o único tratamento disponível para cobrir o defeito com pele e para prevenir infecção (Adzick, 2013; Yamashiro; Galganski; Hirose, 2019). No entanto, após o advento da USG no acompanhamento das gestantes, notou-se que os fetos com MMC muitas vezes perdiam a capacidade de mover seus membros inferiores durante o curso da gestação, levantando a hipótese de que uma intervenção precoce poderia

prevenir essa perda da função motora dos membros inferiores (Korenromp *et al.*, 1983; Yamashiro; Galganski; Hirose, 2019). Desta forma o reparo intrauterino da MMC poderia melhorar os resultados funcionais ao impedir a lesão tecidual secundária à exposição da medula durante a gestação.

Para se qualificar para o reparo intrauterino da MMC, os pacientes com diagnóstico pré-natal de MMC devem ser encaminhados a um centro fetal para avaliação e, teoricamente, devem atender aos critérios de inclusão e exclusão do estudo MOMS. Os critérios de inclusão são: gravidez única, lesão de MMC não superior a T1 e não inferior a S1, idade gestacional de 19 semanas a 25 semanas e 6 dias, cariótipo normal e idade materna de pelo menos 18 anos. Os critérios de exclusão são: anomalia fetal não relacionada à MMC, cifose grave, risco de parto prematuro incluindo colo do útero curto ou histórico de parto prematuro, descolamento prematuro da placenta, índice de massa corporal materno igual ou maior que 35kg/m², placenta prévia e contra-indicação para cirurgia, incluindo uma histerotomia anterior no segmento do útero onde a histerotomia para o reparo provavelmente precisará ser realizada (Adzick *et al.*, 2011; Cohen *et al.*, 2011; Yamashiro; Galganski; Hirose, 2019).

O reparo intrauterino da MMC pode ser realizado em cirurgia aberta, por fetoscopia ou usando uma abordagem híbrida, que consiste em uma laparotomia materna com instrumentação fetoscópica do útero. Uma meta-análise de estudos publicados após a conclusão do estudo MOMS dessas três abordagens foi realizada (Kabagambe *et al.*, 2018; Yamashiro; Galganski; Hirose, 2019), concluindo que não houve diferenças na mortalidade, na necessidade de inserção de DVP, na necessidade de reversão da malformação de Arnold-Chiari II ou na melhora funcional entre as três abordagens. Os centros fetais geralmente realizam todos os reparos da MMC com uma única técnica. Mais estudos são necessários para comparar adequadamente os resultados dessas três abordagens (Yamashiro; Galganski; Hirose, 2019).

1.1.1 Resultados relatados após cirurgia corretiva de mielomeningocele intrauterina – Estudo MOMS

1.1.1.1 Malformação de Arnold-Chiari II

Estudos evidenciaram em 12 meses que o reparo intrauterino da MMC demonstrou melhora da malformação de Arnold-Chiari II em comparação com o reparo pós-natal. A análise de 158 pacientes em 12 meses no estudo MOMS mostrou diferenças significativas, com menores taxas de herniação posterior do cérebro nas reparações pré-natais (64%) em comparação com as reparações pós-natais (96%). Além disso, quando presente, a herniação foi menos grave quando o defeito da MMC foi reparado no útero em comparação com o pós-parto (Adzick *et al.*, 2011; Danzer *et al.*, 2019; Yamashiro; Galganski; Hirose, 2019).

1.1.1.2 Hidrocefalia e derivação após reparo intrauterino da mielomeningocele

O reparo pré-natal da MMC diminui a necessidade de inserção de DVP em comparação ao reparo pós-natal. O estudo MOMS foi interrompido precocemente devido à eficácia do reparo pré-natal em diminuir de forma significativa a indicação de colocação de DVP. As taxas de colocação de shunt foram de 40% no grupo de cirurgia pré-natal e 82% no grupo de cirurgia pós-natal (RR: 0.48; IC95%: 0.36-0.64; $p < .001$) em 12 meses (Adzick *et al.*, 2011; Danzer *et al.*, 2019; Yamashiro; Galganski; Hirose, 2019).

Além disso, os pacientes reparados no pré-natal precisaram significativamente de menos revisões da DVP (15,4%) do que os pacientes reparados no pós-natal (40,2%) (Tulipan *et al.*, 2015; Yamashiro; Galganski; Hirose, 2019).

1.1.1.3 Função motora

Pacientes submetidos a reparo pré-natal apresentaram significativa melhora da função motora aos 30 meses em comparação com o reparo pós-natal. Pacientes que realizaram reparo pré-natal no ensaio MOMS, tiveram melhor função motora em comparação com o que era esperado com base no nível anatômico do defeito. Na comparação entre os grupos, as crianças submetidas ao reparo pré-natal tinham maior propensão a ter uma melhora da função motora de um ou mais níveis anatômicos (32% vs 13%, $p = 0,005$) além de serem mais propensas a conseguir andar sem órteses ou dispositivos (42% vs. 21%, $p = 0,01$) (ADZICK *et al.*, 2011; DANZER *et al.*, 2019; FARMER *et al.*, 2018; YAMASHIRO, GALGANSKI, HIROSE, 2019).

1.1.1.4 Função vesical

O estudo de Brock et al, um sub-estudo do MOMS publicado em 2015, que avaliou o TU das crianças ao nascimento, aos 12 meses e 30 meses, evidenciou que pacientes reparados no período pré-natal tiveram significativamente menos RVU (7% vs 20%; $p = 0.04$) como indicação inicial de CVIL, disfunção uretral em pacientes do sexo feminino (RR: 0.61; IC95%: 0.40-0.92) e trabeculações da bexiga (RR: 0.39; IC95%: 0.19-0.79) em comparação com os pacientes reparados no período pós-natal. Entretanto não houve diferença significativa no cumprimento dos critérios para CVIL entre os pacientes atendidos no período pré-natal em comparação com o pós-natal (pressão detrusora de perda > 40 cm H₂O no estudo urodinâmico; progressão da hidronefrose para \geq grau II, ou grau III no nascimento; desenvolvimento ou agravamento do RVU; bexiga hipocontrátil com esvaziamento ineficaz ou infecção recorrente do trato urinário) (RR: 0.74; IC95%: 0.48-1.12). (Brock *et al.*, 2015; Yamashiro; Galganski; Hirose, 2019).

1.1.1.5 Outras avaliações do estudo MOMS

Não foram observadas diferenças significativas na função cognitiva entre o reparo pré-natal e pós-natal da MMC aos 30 meses (Danzer *et al*, 2019; Farmer *et al*, 2018; Houtrow, Burrows, Thom, 2018; Yamashiro; Galganski; Hirose, 2019).

No estudo MOMS os desfechos relativos à função intestinal não são relatados (Yamashiro; Galganski; Hirose, 2019).

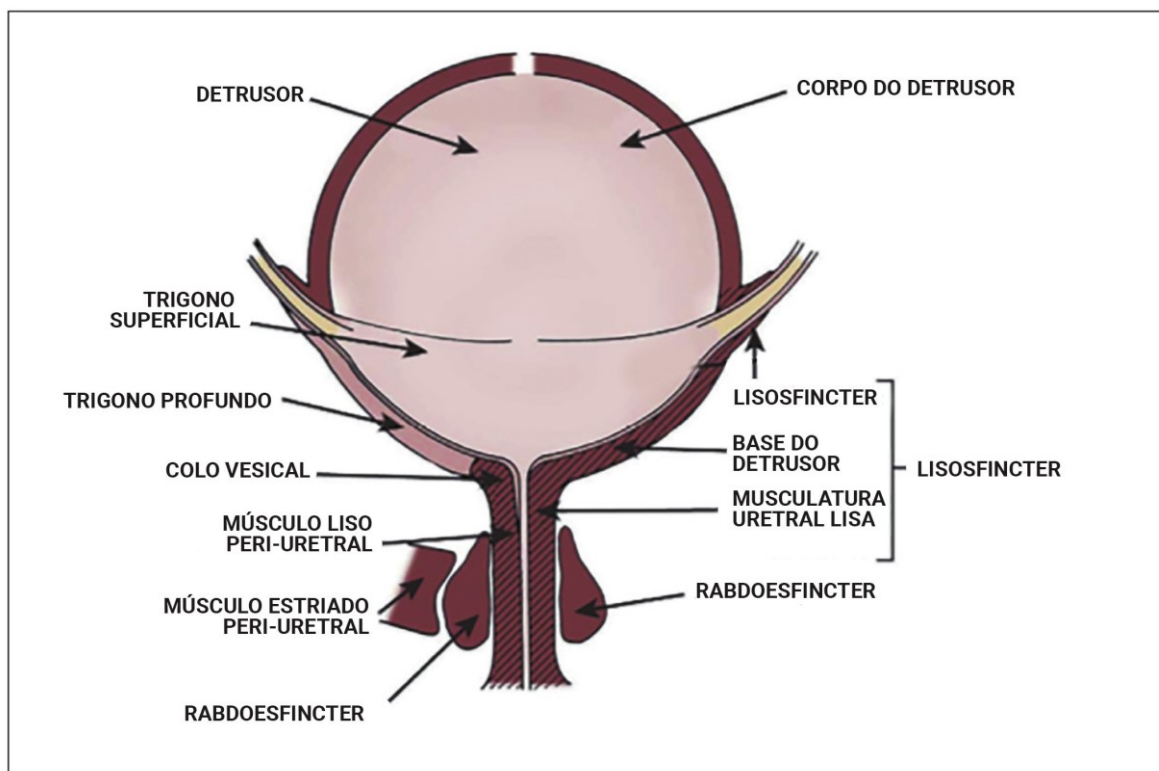
Também não houve diferença significativa no percentual de pacientes que se submeteram à cirurgia para medula ancorada aos 12 meses de idade, nos pacientes reparados no período pré-natal (8%) em comparação com os pacientes reparados no período pós-natal (1%) (MEHTA *et al*, 2010; Yamashiro; Galganski; Hirose, 2019).

1.2 Mielomeningocele e disfunção neurogênica do trato urinário inferior

1.2.1 Neurofisiologia de trato urinário inferior

As funções do trato urinário inferior são armazenar e periodicamente eliminar a urina. Para isto ele contém estruturas que têm continuidade e funcionam de forma sinérgica, representadas pela musculatura lisa da bexiga (detrusor) e pelos esfíncteres uretrais (figura 2). A bexiga alterna entre as fases de enchimento, onde a urina é armazenada a baixa pressão, e de micção, quando o detrusor contrai e os esfíncteres uretrais relaxam. Durante a fase de enchimento da bexiga, a musculatura vesical permanece relaxada e a musculatura uretral tonicamente contraída. No momento da micção, a atividade é inversa, com relaxamento da uretra e contração do detrusor, resultando na expulsão da urina.

Figura 2 - Anatomia do trato urinário inferior



Fonte: DE GROAT, YOSHIMURA, 2015

Os neurônios motores da bexiga e da uretra estão localizados nos segmentos toracolombar e sacral da medula espinhal, mas a coordenação de suas atividades está localizada na ponte e nos núcleos da base do cérebro. Já a percepção das sensações trazidas da bexiga pelas fibras sensitivas e sua atividade voluntária são dependentes do centro cortical da micção, localizado na face lateral do lobo frontal. Os centros pontinos coordenam a micção, mas um centro superior (cortical) determina o início, o retardo e a interrupção da micção (Brandley *et al*, 1976; D'ancona, Netto Jr, 2001; Yoshimura, De Groat, 2015).

O centro de controle voluntário da micção está localizado no córtex cerebral. Neste centro cortical, duas funções podem ser observadas: atividade inibitória voluntária do detrusor e controle emocional da micção (envolvido principalmente na inibição da micção) (D'ancona, Netto Jr, 2001).

Na ponte está localizado o centro pontino da micção (PMC – pontine miccional center), que promove aumento da pressão vesical pelo efeito excitatório sobre os neurônios motores do detrusor e relaxamento do mecanismo esfíncteriano estriado, pelo efeito inibitório sobre os neurônios motores sacrais do esfíncter externo. Ainda na ponte existe um outro grupo de células localizadas na porção mais ventral e lateral do segmento pontino, que

constitui o centro pontino da continência. Durante a fase de enchimento este centro mantém atividade constante no esfíncter uretral externo e efeito relaxante na atividade do detrusor promovendo a continência urinária (Bradley *et al*, 1976; D'ancona, Netto Jr, 2001; De Groat, 1998; De Groat, Griffiths, Yoshimura, 2015; Yoshimura, De Groat, 1997).

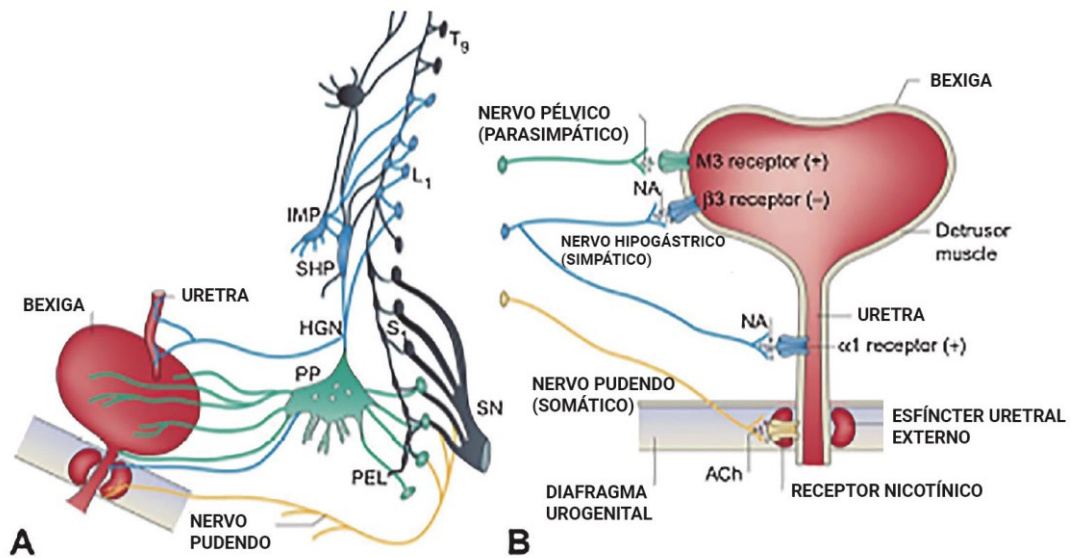
A musculatura lisa da bexiga, a região uretrotrigonal e a uretra proximal são inervados por fibras do plexo pélvico, localizado na cavidade pélvica e composto por fibras nervosas mescladas entre os nervos pélvicos (parassimpáticos) e os nervos hipogástricos (simpáticos). A inervação parassimpática origina-se na substância cinzenta da medula sacral (raízes S2 e S4), enquanto a inervação simpática localiza-se na substância cinzenta dos segmentos torácicos baixos e lombares altos (T10 a L2) (Bauer, 1987; De Groat, 1998; De Groat, Griffiths, Yoshimura, 2015; Fowler, Griffiths, De Groat, 2008).

A inervação do esfíncter uretral externo é feita pelo nervo pudendo e seus neurônios motores estão localizados no corno ventral do segmento sacral da medula (S2 a S4). Todo o comando somático (motor), dependente de nossa vontade, é exercido pelo nervo pudendo, possibilitando o controle voluntário do esfíncter, integrando a atividade voluntária com a autonômica (simpática e parassimpática) (Bauer, 1987; D'ancona, Netto Jr, 2001; De Groat, Griffiths, Yoshimura, 2015; Yoshimura, De Groat, 1997).

As vias aferentes (sensitivas) da bexiga e da uretra estão contidas nas ramificações do plexo pélvico e atingem a medula espinhal via nervos pélvicos ou hipogástricos. Dividem-se em dois grupos: sensibilidade dolorosa – fibras nociceptivas (sensação de dor, geralmente causados por processos irritativos de natureza físico-química) e percepção da distensão vesical (fibras proprioceptivas). As fibras nociceptivas chegam à medula espinhal através das raízes S2 e S4 posteriores, terminando na substância cinzenta póstero-lateral. Os impulsos trafegam nos tratos espinotalâmicos laterais até o tálamo e daí são transmitidos ao córtex, tornando-se a sensação dolorosa consciente. As fibras proprioceptivas originam-se no detrusor e seguem através do nervo hipogástrico até os segmentos T10 a L2 da medula espinhal. Esses impulsos trafegam através do fascículo grácil em direção à ponte e ao córtex cerebral (Bauer, 1987; D'ancona, Netto Jr, 2001; De Groat, Griffiths, Yoshimura, 2015; Fowler, Griffiths, De Groat, 2008; Yoshimura, De Groat, 1997).

A figura 3 ilustra a inervação eferente que regula o trato urinário inferior.

Figura 3 – Vias neurais eferentes do trato urinário inferior



Legenda: (A) Inervação do trato urinário inferior. (B) Mecanismo dos neurotransmissores e vias eferentes que regulam o trato urinário inferior

Fonte: Fowler, Griffiths, De Groat, 2008

1.2.1.1 Fisiologia da micção

A micção é um evento neurológico complexo, mediado por vias reflexas que estão sob controle voluntário, onde o comportamento é aprendido no desenvolvimento da criança. A dependência da função do trato urinário inferior de redes neurais complexas, torna estas funções suscetíveis a uma grande variedade de alterações neurológicas (D'ANCONA, NETTO JR, 2001).

O funcionamento da bexiga dá-se por armazenamento da urina à baixa pressão e esvaziamento através da contração do detrusor, dentro do processo miccional normal. A uretra tem função de continência e de condução da urina da bexiga ao meio exterior. Essas funções são coordenadas pelo sistema nervoso central, sistema nervoso autônomo e sistema nervoso somático.

No recém-nascido a micção é reflexa, com seu centro na medula espinhal (S2 a S4). A mielinização e a maturação do sistema nervoso resultam na consciência da plenitude vesical, depois na habilidade para inibir a micção e finalmente na habilidade para facilitá-la, tornando a micção um ato voluntário (D'ancona, Netto Jr, 2001).

1.2.1.1.1 Fase de enchimento vesical

Na fase de armazenamento, a manutenção da baixa pressão vesical, ausência de contração involuntária do detrusor e aumento da pressão uretral são o resultado de propriedades viscoelásticas da parede vesical e propriedades eletromecânicas dos músculos lisos vesical e uretral, modulados por impulsos neurais. A continência é mantida pela complacência vesical associada a inibição total dos impulsos eferentes parassimpáticos e ativação de eferentes simpáticos e somáticos (D'ancona, Netto Jr, 2001).

O enchimento vesical desencadeia impulsos aferentes, que caminham pelo nervo pélvico até a porção dorsal da medula sacral, ascende pela medula até o córtex frontal. A partir do córtex cerebral são enviados impulsos descendentes inibitórios para o centro pontino e nervo pélvico (parassimpático), inibindo a atividade do detrusor e impulsos excitatórios para o nervo hipogástrico (simpático) e nervo pudendo, aumentando a resistência uretral (figura 4) (D'ancona, Netto Jr, 2001; Fowler, Griffiths, De Groat, 2008; Yoshimura, De Groat, 1997).

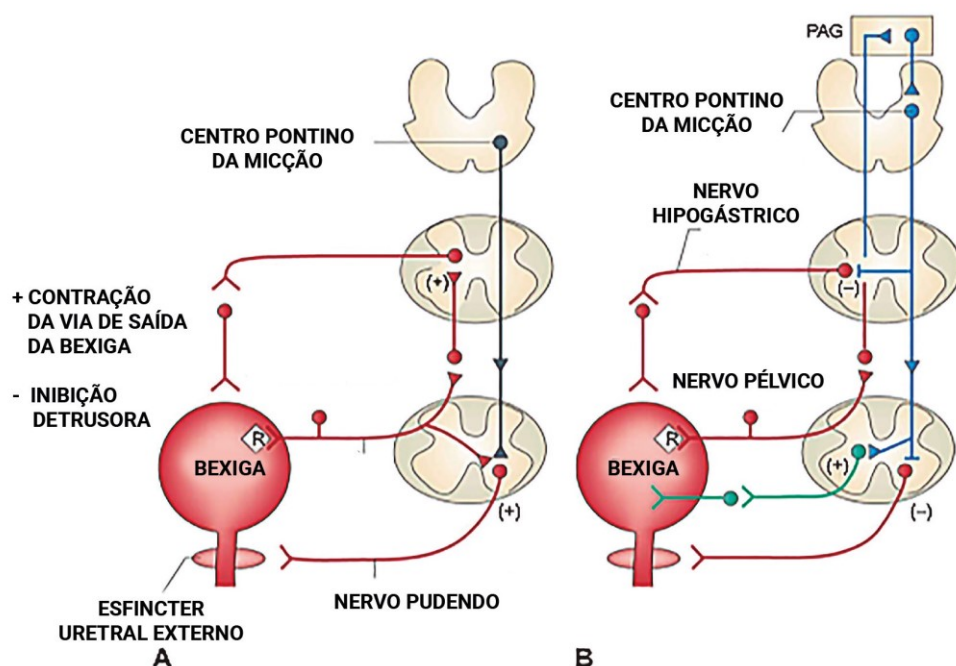
1.2.1.1.2 Fase de micção

Com o aumento da pressão vesical os receptores de tensão na parede vesical desencadeiam impulsos aferentes, que trafegam pelo nervo pélvico até a medula sacral, de onde ascendem para o córtex cerebral. O centro pontino da micção facilita a atividade vesical enquanto o centro pontino da continência regula os músculos do assoalho pélvico envolvidos na continência e micção. O córtex cerebral e áreas do tronco cerebral modulam a atividade do centro pontino da micção através de impulsos inibitórios e excitatórios (D'ancona, Netto Jr, 2001; Fowler, Griffiths, De Groat, 2008; Yoshimura, De Groat, 1997).

Na micção voluntária ocorre liberação cortical da atividade do centro pontino da micção que envia impulsos para a medula sacral ativando neurônios parassimpáticos e consequente contração do detrusor. Simultaneamente impulsos descendentes da ponte inibem motoneurônios pudendos que inervam o esfíncter uretral estriado promovendo o relaxamento do esfíncter externo (figura 4) (D'ancona, Netto Jr, 2001; Fowler, Griffiths, De Groat, 2008; Yoshimura, De Groat, 1997).

A figura 4 ilustra os circuitos neurais que controlam as fases de enchimento e de micção.

Figura 4 - Circuitos neurais que controlam a continência e micção



Legenda: (A) Reflexos de armazenamento de urina. (B) Reflexos de micção.
 Fonte: Fowler; Griffiths; De Groat, 2008.

1.2.2 Disfunção neurogênica do trato urinário inferior – a bexiga neurogênica

Apenas uma pequena proporção de crianças com espinha bífida nasce com uma inervação normal dos músculos da bexiga e do esfíncter uretral e poucas produzem micção espontaneamente sem a necessidade de tratamento clínico ou cirúrgico (Brock *et al*, 2015).

Cerca de 90% dos indivíduos com MMC desenvolvem disfunção neurogênica do trato urinário inferior, mais conhecida pelo termo bexiga neurogênica (D'ancona; Netto Jr, 2001; Stark, 1971; Thorup; Munck, 1994; Thorup; Biering- Sorensen; Cortes, 2010; Van Gool, 1984). Disfunção neurogênica do trato urinário inferior refere-se à alteração na função da bexiga e da uretra, no contexto de uma doença neurológica significativa, clinicamente confirmada (Gajewski *et al*, 2018). Esse processo normalmente está relacionado às anormalidades embriológicas do sistema nervoso autônomo e do sistema nervoso somático eferente, e tem início no período pré-natal (Thorup; Biering- Sorensen; Cortes, 2010). Na infância, a causa mais comum de bexiga neurogênica está relacionada ao disrafismo espinhal, principalmente a MMC (D'ancona; Netto Jr, 2001; Stein *et al*, 2020).

Cerca de 12% dos neonatos com MMC não apresentam sinais de disfunção neuro-urológica ao nascimento (Stein *et al*, 2020; Tarcan *et al*, 2001), mas a disfunção da bexiga ocorrerá mais tarde na vida, especialmente nos primeiros anos devido a alterações na inervação, bem como ao desenvolvimento de medula ancorada e outras alterações neurológicas. Sem tratamento, até 60% a 80% podem desenvolver problemas urológicos nos primeiros anos de vida e menos de 5% tornam-se continentemente (Bauer, 2000; Hopps, Kropp, 2003; Mcguire, Woodside, Borden, 1983; Sillen *et al*, 1996; Stein *et al*, 2020). Mesmo os pacientes deambuladores, com defeitos ortopédicos mínimos, não têm garantia de função vesical normal (Brock *et al*, 2015; Kaefer *et al*, 1999; Wu; Baskin; Kogan, 1997).

Pacientes com MMC podem apresentar uma gama de alterações anatômicas e funcionais, relacionadas à interrupção entre a comunicação aferente e/ou eferente medular e cerebral. A bexiga neurogênica é causada pela interrupção da comunicação eficaz entre os centros de micção sacro e pontino, o que leva a disfunção neuromuscular vesical e produz mudanças no padrão miccional (D'ancona; Netto Jr, 2001).

Embora a maioria das crianças nasça com um trato urinário superior normal, a disfunção neurogênica do trato urinário inferior pode resultar em um alto risco de desenvolvimento de RVU e formação de cicatrizes renais na primeira infância (Thorup; Munck, 1994, Thorup; Biering- Sorensen; Cortes, 2011; Wilcock; Emery, 1970; Woods; Atwell, 1982).

Na disfunção neurogênica do trato urinário inferior existem quatro combinações principais de atividade do detrusor e função esfínteriana: esfínter hiperativo + detrusor hiperativo; esfínter hiperativo + detrusor hipoativo; esfínter hipoativo + detrusor hiperativo; esfínter hipoativo + detrusor hipoativo. Este sistema de classificação é baseado em achados urodinâmicos (Bauer, 1998; Madersbacher, 1990; Stein *et al*, 2020; Thorup; Biering- Sorensen; Cortes, 2011).

Na hiperatividade detrusora, contrações do detrusor são observadas durante a fase de enchimento, gerando aumento da pressão vesical. É o tipo mais comum de alteração funcional do detrusor na bexiga neurogênica e sua gravidade dependerá dos níveis pressóricos e da sinergia com o complexo esfínteriano uretral. Já a hipoatividade detrusora denota uma contração miccional de força e/ou duração reduzida, resultando em falha para alcançar o completo esvaziamento dentro de um intervalo de tempo considerado normal. Um detrusor acontrátil é visto quando nenhuma contração ocorre durante teste urodinâmico (Austin *et al*, 2016; D'ancona; Netto Jr, 2001).

A combinação de detrusor hiperativo + esfíncter hiperativo (dissinergia detrusor-esfíncteriana) geralmente leva a perda de urina com alta pressão intravesical e é conhecida por ser um fator de risco para deterioração renal. Concomitantemente às altas pressões intravesicais, as células musculares lisas tornam-se fibróticas e a parede da bexiga pode perder suas propriedades elásticas, tornando-se mais rígida, o que é descrito como baixa complacência vesical (D'ancona; Netto Jr, 2001; Thorup; Biering- Sorensen; Cortes, 2010).

1.2.2.1 Diagnóstico

A avaliação completa do sistema urinário deve ser realizada em todos os pacientes nascidos com MMC o mais precocemente possível. O diagnóstico e consequentemente o tratamento precoce influenciam positivamente a evolução dos pacientes, evitando muitas vezes o desenvolvimento de lesão renal (Stein *et al*, 2020).

Nem sempre os sintomas relacionados à bexiga neurogênica são evidentes e dificilmente situações de risco são reconhecidas nos primeiros meses de vida. São sinais de alerta clássicos: ITU de repetição, mudança de hábito miccional e incontinência urinária. Todos são dificilmente observados em neonatos e em lactentes, sendo mais facilmente diagnosticados em crianças com mais idade. Por isso, advoga-se a investigação precoce, mesmo antes do aparecimento dos sintomas, com os objetivos de reconhecer as situações de risco, prevenção das lesões do trato urinário superior (TUS), da ITU e da incontinência urinária, com consequente busca da melhoria da qualidade de vida dos pacientes e de sua família (D'ancona; Netto Jr, 2001; Stein *et al*, 2020).

Na literatura pesquisada, o protocolo de investigação da bexiga neurogênica na maioria dos estudos inclui a realização de exames laboratoriais de avaliação da função renal com hemograma, ureia e creatinina, ultrassonografia (USG) renal e das vias urinárias, uretrocistografia miccional (UCM) e estudo urodinâmico (Austin *et al*, 2016; Routh *et al*, 2016; Stein *et al*, 2020). A maioria dos estudos revisados não trazem um consenso de frequência específica de reavaliações da bexiga neurogênica através destes exames, mas na maioria dos protocolos, os exames laboratoriais de avaliação da função renal, análise da urina e USG renal e das vias urinárias são indicados nos primeiros dias de vida, ainda durante a internação na maternidade (Austin *et al*, 2016; Routh *et al*, 2016; Stein *et al*, 2020).

A USG avalia hidronefrose e espessura da parede vesical. A hidronefrose é definida como presença de dilatação unilateral ou bilateral da pelve renal e/ou cálices na USG renal e de vias urinárias, categorizada como leve (Grau I – II), moderada (Grau III) e grave (Grau IV) de acordo com a classificação da Society of fetal Urology (SFU) (Fernbach *et al*, 1993):

- a) Grau I: leve dilatação da pelve renal;
- b) Grau II – dilatação maior da pelve e pouca dilatação dos cálices renais;
- c) Grau III – dilatação acentuada da pelve e dos cálices, porém sem comprometimento da espessura do parênquima renal;
- d) Grau IV – dilatação acentuada da pelve e dos cálices, porém com afinamento do parênquima renal.

A espessura da parede da bexiga pode ser avaliada como normal ou hipertrófica. Alguns artigos descrevem a parede vesical hipertrófica quando está acima de 3mm, com a bexiga estando consideravelmente cheia, não havendo entretanto um consenso para essa descrição (Horst *et al*, 2017; Leal Da Cruz *et al*, 2015; Macedo Jr *et al*, 2015, Tanaka *et al*, 2008).

A UCM permite avaliar presença de RVU e a morfologia vesical. (D'ancona; Netto Jr, 2001; Macedo Jr *et al*, 2015). RVU é definido como o fluxo retrógrado de urina, da bexiga para o trato urinário superior, sendo classificado pelo International Reflux Study Committee em (Lebowitz *et al*, 1985):

- a) Grau 1: Refluxo com preenchimento parcial do ureter sem dilatação;
- b) Grau 2: Refluxo com preenchimento total de todo o trato urinário, sem dilatação do sistema coletor e cálices renais;
- c) Grau 3: Refluxo com preenchimento total de todo o trato urinário, com discreta dilatação ureteral e cálices renais com deformação mínima;
- d) Grau 4: Refluxo com moderada dilatação do ureter e moderada dilatação da pélvis do rim e cálices mantendo impressões papilares normais;
- e) Grau 5: Refluxo com tortuosidade e dilatação severa do ureter, dilatação da pélvis renal e cálices com apresentação de papilas renais deformadas.

O estudo urodinâmico é uma das ferramentas diagnósticas mais importantes em pacientes com bexiga neurogênica, sendo possível avaliar a pressão e a atividade do detrusor durante o enchimento e esvaziamento vesical (normal, hiperativo e/ou hipoativo), a complacência vesical, a capacidade e sensibilidade vesicais, a atividade do complexo esfíncteriano uretral e o volume residual após a micção (D'ancona; Netto Jr, 2001; Honda *et al*, 2019; Macedo Jr *et al*, 2015).

Nas primeiras semanas de vida, após o fechamento cirúrgico da MMC, o recém-nascido costuma apresentar retenção urinária, na chamada fase de choque medular. Segundo o guideline da European Association of Urology (EAU) / European Society for Paediatric Urology (ESPU), nesses pacientes o primeiro estudo urodinâmico deve ser realizado após a fase do choque medular, geralmente entre o segundo e o terceiro meses de vida. Já para os pacientes submetidos ao fechamento fetal, a realização do estudo urodinâmico é recomendada antes da criança ter alta do hospital, porque a fase do choque espinhal já ocorreu intraútero 2 a 3 meses antes (Bauer *et al*, 2012; D'ancona; Netto Jr, 2001; Stein *et al*, 2020).

O estudo urodinâmico permite classificar o risco para deterioração do trato urinário superior (TUS). Maior resistência à saída de urina e pressões de armazenamento da bexiga elevadas são fatores de risco para deterioração do TUS já reconhecidos por McGuire e Bauer há algumas décadas (Bauer, 2000, 2012; McGuire, 1983). Em 2012, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) americano convocou um grupo de trabalho composto por urologistas pediátricos, nefrologistas, epidemiologistas e metodologistas para desenvolver um protocolo visando otimizar o atendimento urológico de crianças com bexiga neurogênica, desde o período neonatal até os 5 anos de idade. Em 2016 foi publicado o protocolo Urologic Management to Preserve Initial Renal Function (UMPIRE), estudo de coorte com recém-nascidos com mielomeningocele, realizado em nove hospitais infantis nos Estados Unidos, organizado pelo CDC (Routh *et al*, 2016). O objetivo era identificar as melhores práticas para preservar a função renal nessas crianças, utilizando uma estratificação de risco baseada nos estudos urodinâmicos, para determinar o tratamento clínico de bebês com mielomeningocele. Em 2021, este mesmo grupo publicou novo artigo com o objetivo de discutir as inadequações do esquema de classificação original e propor uma definição refinada de hostilidade e categorização da bexiga. Desta forma, uma nova classificação de risco para a deterioração do TUS foi proposta, considerando os seguintes achados (Tanaka *et al*, 2021):

a) Trato urinário de risco alto:

- pressão de perda do detrusor maior ou igual a 40 cmH₂O;
- pressão detrusora ao final do enchimento maior ou igual a 40 cmH₂O.

b) Trato urinário de risco intermediário:

- capacidade cistométrica normal ou diminuída;
- complacência vesical diminuída, com pressão de perda do detrusor ou pressão

ao final do enchimento entre 25 e 39 cmH₂O, e/ou

- presença de hiperatividade detrusora;

c) Trato urinário de risco baixo:

- capacidade cistométrica normal ou diminuída;
- complacência vesical pode estar normal ou levemente diminuída, mas com pressão de perda do detrusor ou pressão ao final do enchimento menor que 25 cmH₂O;
- perda urinária pode estar presente;
- hiperatividade detrusora ausente.

A urodinâmica em crianças, particularmente em recém-nascidos, é difícil de executar e é influenciada por fatores relacionados ao paciente e ao procedimento. Choro e movimentos podem causar artefatos nos transdutores de pressão, o cateter pode ocluir a pequena uretra da criança levando a resultados não fisiológicos, a criança ainda não-verbal não pode relatar sensação de plenitude vesical ou desejo de urinar, entre outras dificuldades. Esses fatores complicam o desempenho e a interpretação de estudos pediátricos, mas apesar desses desafios, os especialistas aceitam a urodinâmica como um método confiável e crítico para o gerenciamento da bexiga neurogênica. Quando associada a outros dados clínicos e/ou exames, a urodinâmica orienta as intervenções clínicas e eventualmente cirúrgicas destes pacientes (Tanaka *et al*, 2021).

1.2.2.2 Tratamento

O tratamento da bexiga neurogênica deve ser iniciado o mais precocemente possível, visando melhorar o prognóstico. Seus principais objetivos são preservar a função renal e assegurar a continência. O tratamento adequado de pacientes com bexiga neurogênica requer o esvaziamento eficaz, diminuição da pressão intravesical, prevenção ou tratamento da ITU, prevenção ou tratamento do RVU e promoção da continência urinária em crianças com idade acima de 5 anos (D'ancona, Netto Jr, 2001).

Alguns estudos relatam controvérsias sobre o manejo inicial de uma bexiga neurogênica potencialmente de risco, no que diz respeito ao manejo proativo versus manejo expectante (Kessler *et al*, 2006; Lee *et al*, 2016; Snow-Lisy; Yerkes; Cheng, 2015; Stein *et al*, 2020). Entretanto, mesmo uma conduta expectante com avaliações próximas pode não ser capaz de prevenir lesões de trato urinário superior (Stein *et al*, 2020).

No período neonatal, toda bexiga deve ser considerada como de alta pressão em potencial e deve ser tratada de acordo. De acordo com o guideline publicado em 2020 pela Associação Europeia de Urologia (EAU) e pela Sociedade Europeia de Urologia Pediátrica

(ESPU), o cateterismo vesical intermitente limpo (CVIL) deveria ser iniciado logo após o nascimento em todos os bebês com MMC, pois foi demonstrado que o tratamento precoce pode diminuir as complicações renais (Dik *et al*, 2006; Kaefer *et al*, 1999; Stein *et al*, 2020). A aceitação da realização do CVIL possivelmente será melhor se este for introduzido no início da vida. Em bebês com MMC e nenhum sinal de obstrução ao fluxo de saída após o estudo urodinâmico, o CVIL pode ser adiado, mas um acompanhamento muito próximo desses pacientes é obrigatório (Stein *et al*, 2020).

A hiperatividade do detrusor pode causar uma bexiga de alta pressão, o que é perigoso para o TUS. Os antimuscarínicos (anticolinérgicos) podem reduzir a hiperatividade do detrusor e diminuir a pressão intravesical (Andersson *et al*, 2009; Rawashdeh *et al*, 2012; Stein *et al*, 2020). Há muito se sabe que o tratamento precoce com anticolinérgicos diminui a taxa de deterioração renal, bem como a necessidade de procedimento cirúrgico para ampliação da bexiga (Dik *et al*, 2006; Kaefer *et al*, 1999; Stein *et al*, 2020; Wu; Baskin; Kogan, 1997). Portanto, o tratamento anticolinérgico deve ser iniciado se uma bexiga hiperativa for demonstrada no estudo urodinâmico, mesmo nos primeiros meses de vida (Stein *et al*, 2020).

A oxibutinina é o anticolinérgico mais frequentemente usado em crianças com uma taxa de sucesso de até 93%, (Goessl *et al*, 1998; Stein *et al*, 2020). No entanto, seu uso é limitado por efeitos colaterais dependentes da dose (como xerostomia, rubor facial, visão turva, intolerância ao calor). A dosagem é de 0,1 a 0,4mg por kg de peso corporal por dia (Huang *et al*, 2017; Sager *et al*, 2017; Stein *et al*, 2020), podendo ser administrada por via oral ou intravesical. A administração intravesical evita o efeito de primeira passagem via fígado, causando menos metabólitos, menos efeitos colaterais e tem maior biodisponibilidade (Krause *et al*, 2013; Stein *et al*, 2020).

Agonistas β_3 como o mirabegrona também podem ser agentes alternativos e podem ser eficazes em pacientes adultos com bexiga neurogênica, mas ainda faltam evidências científicas para justificar o uso de rotina. No entanto, em crianças e adolescentes, a eficácia e a segurança do mirabegrona ainda é objeto de estudo e, portanto, nenhuma recomendação pode ser feita até o momento (Baka-Ostrowska, 2021). Antagonistas α -adrenérgicos, como a doxazosina, podem facilitar o esvaziamento da bexiga em crianças com bexiga neurogênica, portanto, causando uma pressão mais baixa na bexiga e criando uma situação mais segura para os rins (Austin *et al*, 1999; Stein *et al*, 2020; Wöllner; Pannek, 2016).

Em crianças com bexiga neurogênica, as ITU são comuns, mas na maioria dos centros europeus não há consenso para prevenção, diagnóstico e tratamento de ITU nesse grupo de

pacientes (Stein *et al*, 2020; Zegers *et al*, 2009). Embora a bacteriúria assintomática seja observada em mais da metade das crianças em uso de CVIL, os pacientes assintomáticos não precisam de tratamento e a profilaxia antibiótica contínua cria mais resistência bacteriana (Hansson *et al*, 1989; Stein *et al*, 2020; Zegers *et al*, 2017).

Quando o tratamento clínico falha e as condições urodinâmicas continuam sugerindo risco para o sistema urinário, o tratamento cirúrgico deve ser considerado. O tratamento cirúrgico em pacientes com bexiga neurogênica deve ser indicado principalmente para desobstruir o trato urinário, ampliar a bexiga e aumentar a resistência esfíncteriana (D'ancona; Netto Jr, 2001).

A desobstrução do trato urinário através da vesicostomia deve ser realizada em pacientes com dissinergia detrusor-esfíncteriana e pressão intravesical elevada, com dilatação do trato urinário superior, decorrente da obstrução vesical e infra vesical. A cirurgia deve ser indicada quando não houver resposta satisfatória ao tratamento clínico ou quando a espera por essa resposta acarretar risco de deterioração renal (Stein *et al*, 2020).

A ampliação vesical está indicada nos pacientes com bexiga de baixa capacidade e/ou baixa complacência refratários ao tratamento clínico. O tratamento cirúrgico da incontinência urinária por insuficiência esfíncteriana consiste em técnicas para aumentar a resistência uretral, que podem diferir de acordo com o sexo do paciente (Stein *et al*, 2020).

Pacientes com MMC requerem acompanhamento multidisciplinar ao longo da vida, incluindo não apenas aspectos neurológicos e ortopédicos, mas também urológicos. A investigação regular do trato urinário é obrigatória. Em pacientes com modificações na função do trato urinário superior e/ou trato urinário inferior, uma nova investigação neurológica completa deve ser recomendada, podendo incluir ressonância magnética da coluna total e/ou do encéfalo para excluir piora secundária à medula ancorada, a outras alterações medulares como a seringomielia ou descompensação da hidrocefalia.

Apesar dos estudos realizados até agora não apontarem diferenças entre os grupos de crianças operadas intraútero e após o nascimento, a indicação do mesmo protocolo de avaliação e tratamento para o trato urinário de crianças operadas intraútero ainda não está estabelecido, sendo tema de muita discussão. Nossa pesquisa propõe a comparação de dados referentes ao quadro urológico em uma população de crianças brasileiras com MMC que foram submetidas ao reparo intrauterino e reparo pós-natal, acompanhadas em uma instituição de referência no tratamento multi e interdisciplinar de crianças com esta doença. Definir os reais benefícios e riscos auxilia as famílias e os profissionais a discutirem e decidirem a melhor abordagem na avaliação inicial e acompanhamento destas crianças.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a função inicial do trato urinário inferior de crianças com mielomeningocele submetidas ao reparo cirúrgico intrauterino, comparando com crianças com mielomeningocele submetidas ao reparo pós-natal.

2.2 Objetivos específicos

Estimar o resultado da correção intraútero da MMC em relação:

- a) aos parâmetros urodinâmicos e à classificação de risco para deterioração do TUS.
- b) à ocorrência de desfechos desfavoráveis como hidronefrose moderada a grave, refluxo vesico ureteral (RVU) graus III a V e alteração da função renal.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Realizado estudo transversal com base nos registros de prontuários de pacientes do Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências (unidade do Rio de Janeiro da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação), no SARAH Brasília e no Centro Internacional de Neurociências e Reabilitação - SARAH Lago Norte (unidades de Brasília da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação).

A população do estudo foi constituída por crianças com MMC admitidas no período de janeiro de 2017 a janeiro de 2022, com idade entre 0 e 36 meses e atendidas no Setor de Reabilitação Infantil do SARAH Rio de Janeiro e das unidades da Rede SARAH em Brasília (SARAH Brasília e SARAH Lago Norte).

3.2 Critérios de inclusão

Foram definidos como critérios de inclusão:

- a) diagnóstico de MMC.
- b) idade na admissão e na realização dos exames entre 0 a 36 meses.
- c) acompanhamento no Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências (SARAH Rio de Janeiro) ou nas unidades da Rede SARAH em Brasília.
- d) estudo urodinâmico realizado no Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências (SARAH Rio de Janeiro) ou nas unidades da Rede SARAH em Brasília, dentro do prazo destinado a coleta de dados.

3.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

a) crianças com outras patologias associadas (múltiplas malformações, síndromes genéticas diagnosticadas, suspeita de doença neuromuscular).

b) estudo urodinâmico não realizado no Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências (SARAH Rio de Janeiro) ou nas unidades da Rede SARAH em Brasília (SARAH Brasília e Centro Internacional de Neurociências e Reabilitação - SARAH Lago Norte).

3.4 Protocolo de coleta de dados

A coleta de dados foi realizada entre 01/04/2021 a 29/07/2022, por equipe formada por dois pediatras e por uma enfermeira do setor de Reabilitação Infantil do SARAH Rio de Janeiro e por uma pediatra do setor de Reabilitação Infantil das unidades da Rede SARAH em Brasília. Os parâmetros urodinâmicos foram revisados por um urologista da equipe de Urologia das unidades da Rede SARAH em Brasília e pela pesquisadora responsável pelo projeto.

As crianças que preencheram os critérios de inclusão foram separadas em dois grupos: aquelas que foram submetidas a reparo intrauterino da MMC - Grupo Reparo Intrauterino (GIU) e aquelas que foram submetidas a reparo pós-natal da MMC - Grupo Reparo Pós-natal (GPN).

As crianças de ambos os grupos tiveram anotados nos seus respectivos protocolos de coleta de dados (Apêndice A) no GIU ou no GPN, número do protocolo e as seguintes variáveis:

- a) sócio-demográficas: sexo, idade gestacional ao nascimento, idade à admissão na instituição, idade quando da realização dos exames de investigação urológica.
- b) funcionais e clínicas: critérios de Hoffer, presença de hidrocefalia, realização de CVIL na ocasião dos primeiros exames urológicos realizados na Rede Sarah, uso de medicação anticolinérgica na ocasião dos primeiros exames urológicos realizados na Rede Sarah.
- c) avaliação por exames de imagem e da função renal: presença de hidronefrose na USG renal e de vias urinárias, características da parede vesical nos exames de imagem (USG e UCM), presença de RVU na UCM e alteração da função

renal de acordo com os valores de creatinina e cistatina C.

- d) parâmetros urodinâmicos: pressão detrusora ao final do enchimento, pressão de perda do detrusor, pressão detrusora máxima, pressão de perda por hiperatividade detrusora, capacidade cistométrica ou volume de enchimento vesical máximo, complacência vesical, hiperatividade detrusora neurogênica.
- e) classificação de risco após os primeiros exames urológicos de acordo com os critérios descritos no protocolo UMPIRE (Tanaka *et al*, 2021).

Os pacientes com diagnóstico de MMC admitidos e acompanhados na Rede SARAH seguem um protocolo de avaliação do trato urinário semelhante nas unidades do Rio de Janeiro e de Brasília. As crianças admitidas nos primeiros 6 meses de idade geralmente realizam a USG das vias urinárias e os exames laboratoriais de função renal o mais precocemente possível. O estudo urodinâmico e a UCM são realizados entre os 4 e 6 meses de idade. Para as crianças admitidas após os 6 meses de idade todos os exames de avaliação são solicitados na admissão médica. Até os 2 anos de idade a frequência dos exames é semestral para exames laboratoriais, USG e estudo urodinâmico e anual para a UCM. A partir dos 2 anos de idade a frequência para exames laboratoriais, USG e estudo urodinâmico passa a ser anual e para a UCM, a cada 2 anos.

O estudo urodinâmico é realizado com o paciente em decúbito dorsal, por profissionais treinados. O enchimento da bexiga é realizado com solução salina, em temperatura corporal a uma velocidade de infusão de 5% a 10% da capacidade vesical estimada para a idade, por minuto, por meio de um cateter de duplo lúmen ou dois cateteres tamanho 4 a 6 Fr, em conformidade com o protocolo da International Children's Continence Society (ICCS). A infusão é continuada até que haja aparente desconforto ou dor, ocorra elevação da pressão detrusora acima de 40cmH₂O ou as perdas urinárias ocorram. Inserido também cateter anal com balonete para registro de pressão abdominal.

O protocolo de avaliação é utilizado como base de acompanhamento, podendo ter suas frequências modificadas a critério da equipe médica, de acordo com os achados que levem a maior ou menor risco para o TUS, adesão da família/paciente ao acompanhamento e frequência de atendimento dos pacientes.

A cintilografia renal é um exame não realizado em nenhuma das unidades da Rede SARAH. Crianças que apresentam alteração de função renal nos exames laboratoriais são orientadas a realizar este exame externamente, assim como são encaminhadas a serviço externo de nefrologia pediátrica para acompanhamento.

3.5 Definição das variáveis

Consideramos as seguintes variáveis para o estudo:

- a) sexo definido em masculino ou feminino;
- b) idade gestacional ao nascimento, aferida em semanas;
- c) idade à admissão na instituição, aferida em meses;
- d) idade na realização dos exames, aferida em meses;
- e) nível neurológico da lesão – definido pelo nível funcional de acordo com a classificação de Hoffer (Bartonek *et al*, 1999; Hoffer *et al*, 1973);
- f) presença de hidrocefalia – ocorrência de dilatação do sistema ventricular, levando ou não a necessidade de compensação com válvula de derivação ventrículo-peritoneal (DVP);
- g) valor da creatinina – considerada normal ou aumentada de acordo com os valores de referência para a idade, na avaliação laboratorial da função renal;
- h) valor da cistatina C – considerada normal ou aumentada de acordo com os valores de referência para a idade, na avaliação laboratorial da função renal;
- i) presença de hidronefrose (dilatação de cálice e/ou pelve renal) na USG renal e de vias urinárias de acordo com a classificação da Society of fetal Urology (SFU) (Fernbach *et al*, 1993);
- j) característica da parede vesical na USG das vias urinárias e na UCM – classificada como normal, quando lisa, regular e com espessura abaixo de 3mm ou alterada quando irregular e hipertrófica (espessura acima de 3mm) (Leal Da Cruz *et al*, 2015; Macedo Jr *et al*, 2015; Tanaka *et al*, 2008);
- k) RVU na UCM - presença de qualquer grau de RVU unilateral ou bilateral na UCM de acordo com a classificação internacional de refluxo vesico ureteral (Lebowitz *et al*, 1985);
- l) realização de CVIL quando da realização do estudo urodinâmico (considerada realização do procedimento igual ou superior a 4 vezes ao dia, de acordo com o protocolo da instituição).
- m) uso de medicação anticolinérgica para tratamento do trato urinário quando da realização do estudo urodinâmico;
- n) pressão de perda do detrusor - é o menor valor de pressão do detrusor em que a perda urinária é observada, na ausência de contração do detrusor ou aumento

da pressão abdominal, evidenciada no estudo urodinâmico (Gajewski *et al*, 2018);

- o) pressão detrusora ao final do enchimento - definido como a pressão medida ao final do enchimento ou imediatamente antes da micção ou da perda por hiperatividade detrusora (Tanaka *et al*, 2021);
- p) pressão de perda por hiperatividade detrusora – é o menor valor de pressão do detrusor em que ocorre a primeira perda de urina, com a hiperatividade detrusora, na ausência de contração voluntária do detrusor ou aumento de pressão abdominal, evidenciada no estudo urodinâmico (Gajewski *et al*, 2018);
- q) pressão detrusora máxima – consideramos como a pressão máxima em qualquer momento do exame urodinâmico, desencadeada ou não por contração detrusora involuntária.
- r) volume vesical de enchimento máximo – definido como a soma da perda urinária e o volume residual ao final do exame (Neveus *et al*, 2007). Este valor será considerado como a capacidade vesical da criança;
- s) capacidade vesical baixo estudo urodinâmico - capacidade cistométrica inferior a 65% da capacidade vesical estimada para a idade (Neveus *et al*, 2007).
- t) capacidade vesical alta no estudo urodinâmico - capacidade cistométrica superior a 150% da capacidade vesical estimado para a idade (Neveus *et al*, 2007).

Neste estudo utilizamos a fórmula de Holmdahl: $CVE (ml) = 38 + (2,5 \times \text{idade em meses})$ para determinar a CVE de cada paciente (Koff, 1988);

- u) volume residual alto– considerado no estudo urodinâmico quando acima de 21% da capacidade vesical encontrada (Austin, 2015);
- v) complacência vesical baixa no estudo urodinâmico – variação da pressão detrusora medida no início e final do enchimento, medida fora de contração detrusora ou aumento de pressão abdominal, superior a 10 cmH₂O (Neveus *et al*, 2007);
- w) hiperatividade detrusora neurogênica no estudo urodinâmico – presença de contração detrusora involuntária, espontânea ou por manobras provocativas, na fase de enchimento vesical no estudo urodinâmico, no contexto de doença neurológica clinicamente significativa (Gajewski *et al*, 2018);

- x) classificação de risco para a deteriorização do trato urinário superior (TUS), considerando os achados do protocolo UMPIRE (Tanaka *et al*, 2021);
- y) indicação de realização do CVIL regular determinada pelos resultados dos parâmetros do estudo urodinâmico e da UCM;
- z) indicação de uso de medicação antimuscarínica pela equipe de urologia, determinada pelos resultados dos parâmetros do estudo urodinâmico.

3.6 Análise estatística

A estatística descritiva é apresentada em variáveis contínuas e categóricas. Variáveis contínuas: idade de admissão (em meses); idade na realização dos exames (em meses); capacidade vesical percentual em relação a capacidade vesical estimada de cada paciente; pressão detrusora de perda (em cmH₂O); pressão detrusora ao final do enchimento (em cmH₂O); pressão de perda na hiperatividade detrusora (em cmH₂O); pressão detrusora máxima (em cmH₂O). Variáveis categóricas: sexo; idade gestacional; prematuridade extrema; classificação funcional de Hoffer; presença de hidrocefalia; em realização de CVIL na ocasião do estudo urodinâmico; realização de estudo urodinâmico em tratamento com medicação anticolinérgica; presença de hidronefrose; presença de RVU; espessamento da parede vesical em exames de imagem; alteração dos valores de creatinina e cistatina C; hiperatividade detrusora; déficit de complacência; capacidade vesical diminuída; classificação de risco para o TUS; TU de maior gravidade; indicação de CVIL após realização dos primeiros exames urológicos; indicação de tratamento anticolinérgico após realização dos primeiros exames urológicos. A variável capacidade vesical percentual em relação a capacidade vesical estimada de cada paciente foi considerada contínua. Os dados são descritos usando média (desvio-padrão [DP]) variáveis contínuas de distribuição normal ou mediana (intervalo interquartil [IIQ]) para variáveis contínuas de distribuição não-normal e frequências (porcentagem) para variáveis categóricas. Utilizamos o teste Shapiro-Wilk para verificação das distribuições das variáveis.

Utilizamos Teste T- Student ou Teste U de Mann-Whitney nas comparações de variáveis contínuas, a depender das distribuições. Os tamanhos de efeito para cada uma destas comparações foram calculados, assim como os respectivos intervalos de confiança 95% (IC 95%). Utilizamos o teste Qui-quadrado nas comparações de variáveis categóricas entre os

grupos. Foi utilizado o risco relativo para comparação entre variáveis dos dois grupos. Os testes estatísticos foram conduzidos utilizando p valores bicaudais e foram considerados significativos quando o p valor foi menor de 0.05. Todas as análises estatísticas foram realizadas no Jamovi 2.3.16.

3.7 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa passou por avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Rede SARA H de Hospitais de Reabilitação, sendo aprovado sob o CAAE: 42564621.5.0000.0022 e foi realizado de acordo com a resolução do Comitê de Ética em Pesquisa. Todos os pacientes foram submetidos ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B). Para os participantes que por quaisquer motivos não puderam comparecer presencialmente para assinatura do TCLE foi fornecido modelo remoto através de link do Google formulário para assinatura eletrônica. Em todos os termos constaram o nome e o telefone do pesquisador. O anonimato e sigilo em relação às informações foram garantidos. A recusa em participar do estudo não comprometeu o atendimento e o acompanhamento na Rede Sarah.

4 RESULTADOS

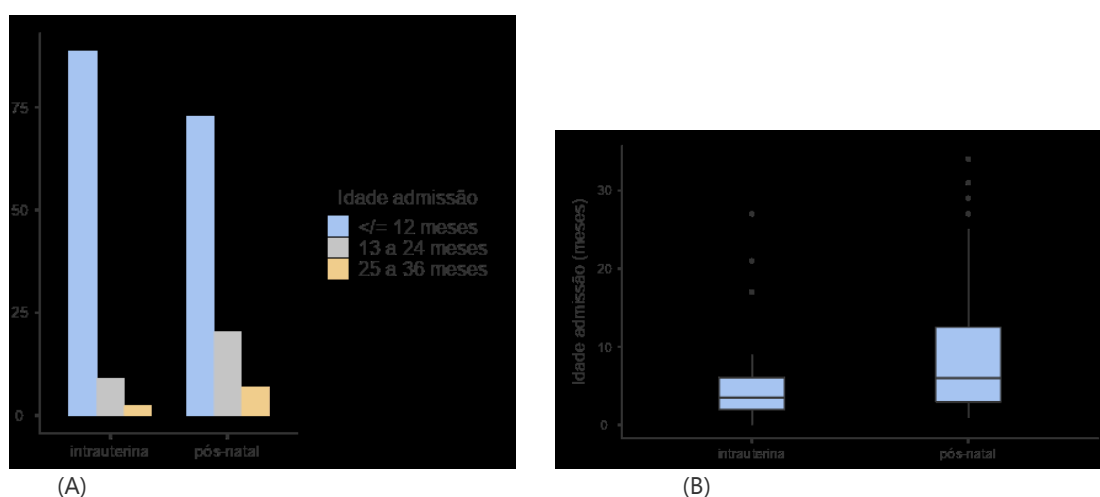
4.1 Características sociodemográficas, clínicas e funcionais

Na pesquisa foram incluídas 147 crianças. O grupo GIU foi composto por 44 crianças e o grupo GPN incluiu 103 crianças.

A informação sobre a técnica cirúrgica foi obtida em 28 das 44 crianças submetidas a cirurgia fetal. Destas, 9 (32%) foram submetidas à cirurgia fetoscópica e 19 (68%) submetidas a cirurgia aberta (mini hysterotomia).

A idade de admissão no grupo GIU variou de 1 a 27 meses (mediana 3.50 [IIQ 2.00-6.00]), com 39 (88.6%) crianças com idade até 12 meses. No grupo GPN a idade de admissão variou de 1 e 34 meses, (mediana 6.00 [IIQ 3.00-12.5]), com 75 (72.8%) crianças com idade até 12 meses ($p = 0.001$). O gráfico 1 mostra a variação de idade de admissão das crianças.

Gráfico 1 – Variação da idade de admissão das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal

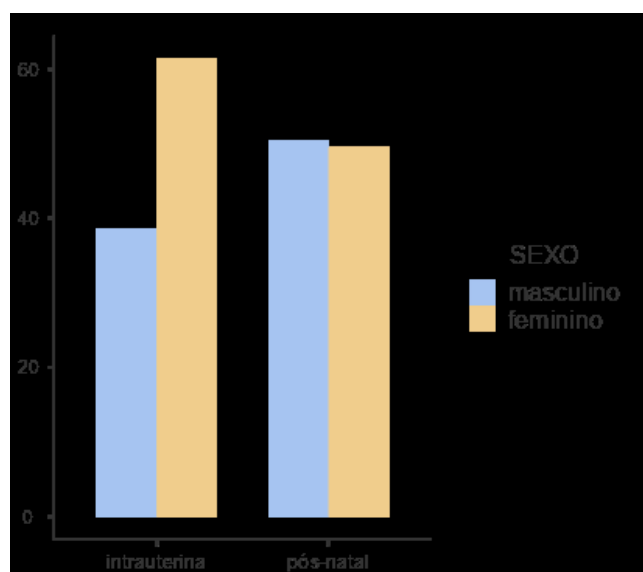


Legenda: (A) – percentuais das idades de admissão em cada grupo; (B) – medianas das idades de admissão em cada grupo.

Fonte: A autora, 2023

No grupo GIU 27 (61.4%) crianças eram do sexo feminino, enquanto no grupo GPN esse percentual foi de 49.5% (51 crianças) ($p = 0.187$). O gráfico 2 mostra a distribuição quanto ao sexo nos dois grupos.

Gráfico 2 – Sexo das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal



Fonte: A autora, 2023

Trinta e seis (81.8%) crianças do grupo GIU foram prematuras, enquanto no grupo GPN foram 20 crianças (19.4%) ($p < .001$). Das crianças prematuras, quatro (11.1%) no grupo GIU e uma (5.0%) no grupo GPN foram consideradas prematuras extremas.

A classificação funcional, segundo os critérios de Hoffer, pode ser definida em 136 crianças. No grupo GIU 70,5% das crianças foram classificadas nos níveis funcionais motores lombar alto (36.4%) e lombar baixo (34.1%). No grupo GPN, 88,4% das crianças foram classificadas entre os níveis funcionais torácico (27.2%), lombar alto (33%) e lombar baixo (28.2%) ($p = 0.060$).

A hidrocefalia foi identificada no exame de neuroimagem em 42 (95.4%) crianças do grupo GIU e 99 (96%) crianças do grupo GPN. Destas crianças, 15 (35.7%) apresentaram hidrocefalia com necessidade de derivação no GIU e 78 (78.8%) no grupo GPN ($p < .001$).

As características clínicas e funcionais dos participantes dos grupos cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal estão resumidas na tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas e funcionais das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal, avaliadas pela sua frequência e risco relativo

		GIU	GPN			
		Frequências		P	Risco relativo	IC 95%
Prematuridade	Sim n (%)	36 (81.8%)	20 (19.4%)	<.001	4.21	2.78, 6.40
Prematuridade extrema*	Sim n (%)	4 (11.1%)	1 (5.0%)	0.442	2.22	0.26, 18.6
Nível funcional motor**	Indefinido n (%)	5 (11.4%)	6 (5.8%)	0.060	-	-
	Torácico n (%)	3 (6.8%)	28 (27.2%)			
	L. Alto n (%)	16 (36.4%)	34 (33.0%)			
	L. Baixo n (%)	15 (34.1%)	29 (28.2%)			
	Sacral n (%)	5 (11.4%)	6 (5.8%)			
Hidrocefalia	Derivada n (%)	15 (35.7%)	78 (78.8%)	<.001	0.45	0.29, 0.68
	Não derivada n (%)	27 (64.3%)	21 (21.2%)			

Legenda: grupo cirurgia intrauterina (GIU); grupo cirurgia pós-natal (GPN); intervalo interquartil (IIQ); infecção de trato urinário (ITU); lombar baixo (L. Baixo); lombar alto (L. Alto); mínimo-máximo (Min-máx).

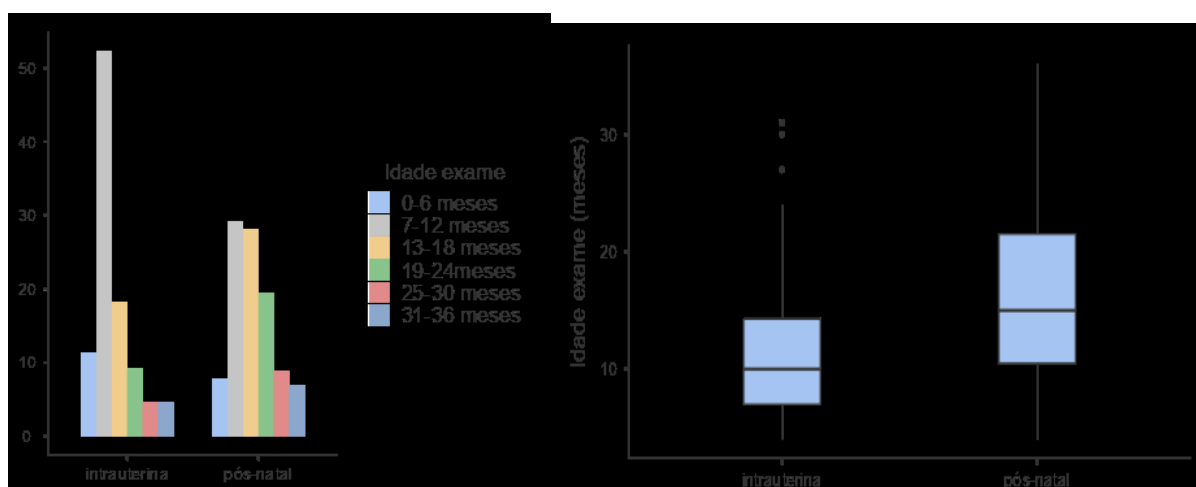
*Idade gestacional < 28 semanas

**De acordo com os critérios de Hoffer

Fonte: A autora, 2023.

Em relação à idade da realização dos primeiros exames de investigação urológica na Rede Sarah, no grupo GIU os exames foram realizados entre 4 e 31 meses de idade (mediana 10.0, IIQ 7.00-14.2), com 36 (81.9%) crianças realizando os exames até os 18 meses de vida. No grupo GPN a idade variou de 4 a 36 meses de vida (mediana 15.0, IIQ 10.5-21.5), com 67 (65.1%) crianças realizando os primeiros exames antes de 18 meses ($p < .001$). O gráfico 3 descreve a variação das idades em que os primeiros exames de investigação urológica na Rede Sarah foram realizados.

Gráfico 3 – Variação das idades das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal na realização dos primeiros exames urológicos na Rede Sarah



Legenda: (A) – percentuais das idades de realização dos exames em cada grupo; (B) – medianas das idades na realização dos exames em cada grupo.

Fonte: A autora, 2023.

No momento da realização do estudo urodinâmico, 14 (31.8%) participantes no grupo GIU e 62 (60.2%) no grupo GPN estavam sendo submetidos ao CVIL ($p = 0.002$). Em relação ao uso de anticolinérgicos, 6 (13.6%) crianças no grupo GIU e 38 (36.9%) no grupo GPN estavam em tratamento na avaliação urodinâmica ($p = 0.005$).

4.2 Avaliação urodinâmica

A hiperatividade detrusora foi evidenciada em 35 (79.5%) crianças do grupo GIU e em 77 (74.0%) do grupo GPN ($p = 0.532$).

A capacidade vesical foi considerada diminuída em 17 (38.6%) crianças do grupo GIU e em 26 (25.2%) crianças do grupo GPN ($p = 0.102$). O percentual da capacidade vesical encontrada em relação à CVE de cada participante variou de 23% a 149%, com uma média de 76.9% no GIU, e de 12% a 164%, com média de 86% no grupo GPN ($p = 0.108$).

A complacência vesical foi analisada em 29 (65.9%) crianças do grupo GIU e em 46 (44.6%) crianças do grupo GPN. Os principais fatores que dificultaram a análise da complacência vesical foram a hiperatividade detrusora precoce com baixo volume de infusão e perdas urinárias precoces. Dentre as crianças com a complacência vesical analisada, 7 (24%) apresentaram baixa complacência no grupo GIU e 26 (56.5%) no grupo GPN ($p = 0.006$).

A pressão de perda detrusora variou de 8 a 34 cmH₂O (média 21.0 [DP ±18.4]) nas crianças do grupo GIU e de 8 a 27 cmH₂O (média 17.7 [DP ±9.50]) no grupo GPN (p = 0.220).

A pressão detrusora ao final do enchimento variou de 1 a 40 cmH₂O em ambos os grupos, com mediana 9.00 (IIQ 4.50-16.5) no grupo GIU e 11.0 (IIQ 6.00-20.0) no grupo GPN (p = 0.484).

A pressão detrusora máxima variou de 1 a 221 cmH₂O no grupo GIU (mediana 39.0 [IIQ 21.5-57.2]) e de 1 a 201 cmH₂O (mediana 29 [IIQ 18.0-45.0]) no grupo GPN (p = 0.109).

A pressão de perda por hiperatividade detrusora variou de 11 a 106 cmH₂O no grupo GIU (mediana 29.0 [IIQ 20.0-53.5]) e de 2 a 103 cmH₂O no grupo GPN (mediana 29.0 [IIQ 17.0-42.3]) (p = 0.620). Em 57 (38.7%) crianças não houve perda urinária durante a fase de enchimento.

O volume residual foi considerado aumentado em 93.2% dos participantes do grupo GIU e em 95.1% do grupo GPN (p = 0.631).

As tabelas 2 e 3 descrevem os principais achados dos estudos urodinâmicos em todas as crianças avaliadas no estudo.

Tabela 2 – Médias e medianas dos parâmetros urodinâmicos das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal (continua)

		GIU	GPN	P	IC 95%	Tamanho de efeito
Pdet perda*	Média (DP)	21.0 (18.4)	17.7(9.50)	0.799	-34.9, 41.5	0.254
	Min-máx	8-34	8-27			
Pdet ao final do enchimento **	Mediana (IIQ)	9.00 (4.50-16.5)	11.0 (6.00-20.0)	0.484	-4.00, 2.00	0.082
	Min-máx	1-40	1-40			
PPHD**	Mediana (IIQ)	29.0 (20.0-53.5)	28.5 (17.0-42.3)	0.378	-5.00, 14.0	0.123
	Min-máx	11-105	7-103			
CV (%CVE) *	Média (DP)	76.9 (32.3)	86.0 (30.7)	0.108	-20.2, 2.02	-0.291
	Min-máx	23-149	12-164			

Tabela 2 – Médias e medianas dos parâmetros urodinâmicos das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal (conclusão)

		GIU	GPN	<i>P</i>	IC 95%	Tamanho de efeito
Pressão detrusora máxima**	Mediana (IIQ)	39.0 (21.5-57.2)	29.0 (18.0-45.0)	0.109	-2.00, 16.0	0.168
	Min-máx	1-221	1-201			

Legenda: capacidade vesical (CV); capacidade vesical estimada para a idade (CVE); grupo cirurgia intrauterina (GIU); grupo cirurgia pós-natal (GPN); mínimo-máximo (Min-máx); pressão detrusora (Pdet); pressão de perda por hiperatividade detrusora (PPHD); volume residual (VR).

CV (%CVE) – capacidade vesical percentual em relação a capacidade vesical estimada de cada paciente.

Volume reflexo (%CV) – volume reflexo percentual em relação a capacidade vesical de cada paciente.

* Teste estatístico T de Student

**Teste estatístico U de Mann-Whitney

Fonte: A autora, 2023.

Tabela 3 – Frequências e risco relativo dos parâmetros urodinâmicos das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal

		GIU	GPN	<i>P</i>	Risco relativo	IC 95%
		Frequências				
Hiperatividade detrusora	Sim n (%)	35 (79.5%)	77 (74.0%)	0.532	1.07	0.88, 1.28
Déficit complacência	Sim n (%)	7 (24%)	26 (56.5%)	0.006	0.427	0.21, 0.85
VR aumentado	Sim n (%)	41 (93.2%)	98 (95.1%)	0.631	0.979	0.89, 1.07
CV diminuída	Sim n (%)	17 (38.6%)	26 (25.2%)	0.102	1.53	0.93, 2.52

Legenda: capacidade vesical (CV); volume residual (VR).

Fonte: A autora, 2023

Quando analisamos apenas os parâmetros urodinâmicos das crianças que não estavam em uso de medicação anticolinérgica, encontramos os achados descritos nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4 – Médias e medianas dos parâmetros urodinâmicos das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal, que não estavam em tratamento anticolinérgico

		GIU	GPN	<i>P</i>	IC 95%	Tamanho de efeito
Pdet perda*	Média (DP) Min-máx	21.0 (18.4) 8-34	10(11.3) 8-18	0.546	-54.7, 76.7	0.721
Pdet ao final do enchimento**	Mediana (IIQ) Min-máx	9.50 (3.25-15) 1-40	10.0 (5.00-19.5) 1-40	0.629	-5.00, 3.00	0.065
PPHD**	Mediana (IIQ) Min-máx	28.5 (19.3-45.8) 11-105	28.0 (17.0-44.0) 7-103	0.638	-7.00, 12.0	0.073
CV (%CVE)*	Média (DP) Min-máx	74.9 (32.5) 23-149	83.6 (30.0) 12-164	0.176	-21.2, 3.92	-0.279
Pressão detrusora máxima**	Mediana (IIQ) Min-máx	39.0 (25.5-65.8) 1-221	31.0 (22.0-46.0) 1-201	0.201	-3.00, 16.0	0.153

Legenda: capacidade vesical (CV); capacidade vesical estimada para a idade (CVE); grupo cirurgia intrauterina (GIU); grupo cirurgia pós-natal (GPN); mínimo-máximo (Min-máx); pressão detrusora (Pdet); pressão de perda por hiperatividade detrusora (PPHD); volume residual (VR).

CV (%CVE) – capacidade vesical percentual em relação a capacidade vesical estimada de cada paciente.

Volume reflexo (%CV) – volume reflexo percentual em relação a capacidade vesical de cada paciente.

* Teste estatístico T de Student

**Teste estatístico U de Mann-Whitney

Fonte: A autora, 2023.

Tabela 5 – Frequências e risco relativo dos parâmetros urodinâmicos das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal, que não estavam em tratamento anticolinérgico

		GIU	GPN	<i>P</i>	Risco relativo	IC 95%
Hiperatividade detrusora	Sim n (%)	32 (84.2%)	54 (83.1%)	0.881	1.01	0.85, 1.21
Déficit complacência	Sim n (%)	7 (28%)	13 (52%)	0.083	0.538	0.26, 1.12
VR aumentado	Sim n (%)	35 (92.1%)	62 (95.4%)	0.493	0.966	0.86, 1.08
CV diminuída	Sim n (%)	16 (42.1%)	18 (27.7%)	0.133	1.52	0.88, 2.61

Legenda: capacidade vesical (CV); volume residual (VR).

Fonte: A autora, 2023

4.3 Avaliação por exames de imagem e da função renal

As características da parede vesical foram analisadas na USG em 76 (52%) crianças. A bexiga vazia ou com baixa repleção no momento do exame foram as principais dificuldades relatadas para a análise. Espessamento e irregularidade da parede vesical foram descritos nos exames de imagem de 6 crianças (27.3%) do grupo GIU e em 8 crianças (14.8%) do grupo GPN ($p = 0.204$). A hidronefrose foi observada em 3 (6.8%) crianças do GIU e em 5 (5%) do grupo GPN ($p = 0.661$). O RVU foi evidenciado em 8 (21.6%) e em 14 (14.1%) participantes dos grupos GIU e GPN, respectivamente ($p = 0.292$).

Alteração da função renal (descrita como alteração dos valores de creatinina e/ou cistatina C) foi evidenciada em 4 (9.5%) crianças do grupo GIU e em 6 (6.0%) crianças do grupo GPN ($p = 0.741$).

As análises estão descritas na tabela 6.

Tabela 6 – Risco relativo de espessamento de parede vesical, hidronefrose, refluxo vesicoureteral e alteração de função renal em crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal

		GIU	GPN			
		Frequências		<i>P</i>	Risco relativo	IC 95%
Espessamento da parede vesical	Sim n (%)	6 (27.3%)	8 (14.8%)	0.204	1.84	0.72, 4.69
Hidronefrose	Sim n (%)	3 (6.8%)	5 (5%)	0.661	1.36	0.34, 5.46
Hidronefrose moderada/grave	Sim n (%)	1 (2.3%)	2 (1.9%)	0.897	1.17	0.12, 5.72
RVU	Sim n (%)	8 (21.6%)	14 (14.1%)	0.292	1.53	0.69, 3.34
RVU graus III-V	Sim n (%)	3 (6.8%)	6 (5.8%)	0.818	1.17	0.29, 2.58
Alteração da função renal*	Sim n (%)	4 (9.3%)	6 (5.9%)	0.471	1.57	0.46, 5.26

Legenda: grupo cirurgia intrauterina (GIU); grupo cirurgia pós-natal (GPN); refluxo vesicoureteral (RVU).
*alteração dos valores de cistatina C e/ou creatinina.

Fonte: A autora, 2023.

4.4 Classificação de risco após os primeiros exames urológicos

Duas (4.5%) crianças do grupo GIU e 5 (4.9%) crianças do grupo GPN foram classificadas como apresentando uma bexiga de alto risco para deterioração do TU superior de acordo com os critérios adotados no estudo UMPIRE. Bexiga de baixo risco foi identificada em 9 (20.5%) crianças do grupo GIU e em 24 (23.3%) crianças do grupo GPN. Trinta (68.2%) crianças do grupo GIU e 73 (70.9%) crianças do grupo GPN foram classificadas como apresentando bexiga de risco intermediário, não havendo diferença estatística entre os grupos ($p = 0.259$). Em 3 (6.8%) crianças do grupo GIU e 1 (1%) criança do grupo GPN a classificação de risco não pôde ser determinada, por dificuldade na análise das pressões detrusoras dos estudos urodinâmicos (interferência da pressão abdominal). Não observamos diferença na distribuição entre as classificações de risco quanto ao uso da medicação anticolinérgica.

Vinte crianças apresentaram desfechos considerados desfavoráveis após a avaliação dos exames de USG, UCM e exames laboratoriais. Destas, 7 (15.9%) crianças eram do grupo GIU e 13 (12.6%) crianças do grupo GPN ($p = 0.594$).

Os resultados das análises estão descritos na tabela 7.

Tabela 7 – Classificação de risco após os primeiros exames urológicos das crianças com mielomeningocele submetidas à cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal

		GIU	GPN			
		Frequências		<i>P</i>	Risco relativo	IC 95%
Classificação de risco*	Risco alto n (%)	2 (4.5%)	5 (4.9%)	0.259	-	-
	Risco intermediário n (%)	30 (68.2%)	73 (70.9%)			
	Risco baixo n (%)	9 (20.5%)	24 (23.3%)			
	Não determinado n (%)	3 (6.8%)	1 (1%)			
Classificação de risco* - Sem uso de anticolinérgico	Risco alto n (%)	1 (2.6%)	2 (3.1%)	0.451	-	-
	Risco intermediário n (%)	28 (73.7%)	52 (80%)			
	Risco baixo n (%)	6 (15.8%)	10 (15.4%)			
	Não determinado n (%)	3 (7.8%)	1 (1.5%)			
TU de maior gravidade	Sim n (%)	7 (15.9%)	13 (12.6%)	0.594	1.26	0.54, 2.94

Legenda: cateterismo vesical intermitente e limpo (CVIL); grupo cirurgia intrauterina (GIU); grupo cirurgia pós-natal (GPN). *protocolo UMPIRE

Fonte: A autora, 2023.

O CVIL foi indicado para 43 (97.7%) e 101 (98%) crianças dos grupos GIU e GPN, respectivamente ($p = 0.897$). O tratamento com medicação anticolinérgica foi indicado para 40 (91%) crianças do grupo GIU e para 93 (90.3%) crianças do grupo GPN ($p = 0.907$). Não houve diferença entre os grupos nas condutas adotadas em nosso serviço, após os exames urológicos.

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo não evidenciou diferenças na avaliação inicial do trato urinário inferior, através dos exames de urodinâmica, exames de imagem e na classificação de risco para o TUS das crianças com mielomeningocele corrigida por cirurgia fetal ou pós-natal.

Em nossa avaliação não houve diferença significativa entre os grupos, quanto à classificação de risco para deterioração do TU superior, com percentuais de cada classificação muito semelhantes entre os grupos. Esse achado foi diferente do encontrado por Gerber et al em 2021. Este artigo descreveu achados urológicos de crianças com MMC submetidas a correção cirúrgica fetal e pós-natal, mas diferenciou a cirurgia fetal em fetoscopia e cirurgia aberta. A avaliação dos primeiros estudos urodinâmicos revelou aumento do percentual de bexigas de alto risco no grupo da cirurgia fetal aberta (60%) em comparação com os outros tipos de reparo MMC (pós-natal: 36%; por fetoscopia: 33%). Entre os pacientes que seguiram em acompanhamento, o estudo urodinâmico mostrou que apenas 8% das bexigas das crianças do grupo fetoscopia eram de alto risco em comparação com a maior prevalência observada nos outros tipos de reparo da MMC, com 35% nos pacientes submetidos a cirurgia fetal aberta e 36% nos pacientes submetidos a cirurgia pós-natal.

A maioria das crianças em nosso estudo foi classificada como apresentando bexiga de risco moderado, havendo um percentual baixo de pacientes no grupo de alto risco. Este achado foi diferente do encontrado nos estudos de Leal da Cruz *et al.* (2015) e Macedo *et al.* (2022), que avaliaram a classificação de risco de pacientes submetidos apenas a cirurgia intrauterina, onde 56.2% e 49.6% dos pacientes, respectivamente, foram classificados como apresentando TU com padrão de alto risco. Essa diferença entre os achados provavelmente está relacionada aos protocolos de avaliação para categorização de risco utilizados por cada estudo. Em nosso estudo utilizamos o protocolo do CDC americano (protocolo UMPIRE), elaborado em 2016 (Routh *et al.*, 2016) e revisado em 2021 (Tanaka *et al.*, 2021), que categoriza os pacientes em risco alto, intermediário ou baixo, de acordo com os achados dos estudos urodinâmico. Os estudos de Leal da Cruz et al e de Macedo et al utilizam um protocolo de avaliação elaborado pela própria equipe e descrito por Leal da Cruz et al, em 2015. O estudo de Gerber et al, citado no parágrafo acima, utilizou o protocolo UMPIRE, entretanto a categorização de risco foi baseada nos critérios descritos em 2016.

Em 2017 um artigo publicado por Sager et al também categorizou o trato urinário de crianças com MMC, com idade menor que 1 ano de idade e encontrou um percentual alto de

crianças com TU considerado de alto risco. Este estudo, entretanto, não descreve o tipo de correção cirúrgica da MMC e utilizou um protocolo de avaliação elaborado pela equipe para descrever os critérios de alto risco.

Diferenças entre os protocolos provavelmente influenciam a categorização de risco entre os estudos. O dissinergismo vesicoesfincteriano é amplamente descrito na literatura como critério para avaliar risco para o trato urinário superior. Entretanto, a sua identificação requer a avaliação da função do complexo esfíncteriano uretral por meio de eletromiografia durante a avaliação urodinâmica. Como a técnica de realização do estudo urodinâmico em nossa instituição não inclui a utilização de eletromiografia, não há como avaliar de forma fidedigna a contração esfíncteriana simultânea à contração detrusora, o que caracteriza o dissinergismo vesicoesfincteriano. Desta forma as avaliações são apenas descritas como sugestivas de dissinergismo. Por esse motivo, em nosso estudo optamos por não utilizar o dissinergismo vesicoesfincteriano para avaliação de risco. Esta mesma dificuldade foi descrita pelo grupo responsável pela elaboração do protocolo UMPIRE (Routh *et al*, 2016), sendo um dos motivos da revisão realizada em 2021 (Tanaka *et al*, 2021), que modificou a categorização de risco inicial, retirando o dissinergismo vesicoesfincteriano da classificação. Da mesma forma, por não encontrarmos em literatura estudos que descrevam valores de risco para a pressão de perda por hiperatividade detrusora, optamos por manter nos critérios de risco apenas a presença de hiperatividade detrusora, a pressão detrusora de perda e a pressão detrusora ao final do enchimento, mesmos critérios adotados pelo CDC e amplamente descritos e reconhecidos em literatura (Mcguire *et al*, 1981; Tanaka *et al*, 2021; Veenboer *et al*, 2014).

Os desfechos considerados como desfavoráveis para o trato urinário, indicando um quadro de maior gravidade, como hidronefrose moderada a grave, RVU de graus elevados (III a V) e alteração da função renal pelos exames laboratoriais foram semelhantes, não havendo diferenças significativas entre os grupos. Esses desfechos determinaram um trato urinário de maior gravidade em 13.6% das crianças participantes, percentual que pode ser considerado elevado se levarmos em consideração a faixa etária das crianças avaliadas. Chamou-nos atenção a distribuição de alterações desfavoráveis nos exames de imagem ter um percentual mais elevado que o da classificação de bexiga neurogênica de alto risco, podendo estar presentes em crianças classificadas com risco intermediário.

Hiperatividade detrusora é um achado frequente nos estudos urodinâmicos de crianças com MMC (Clayton *et al*, 2011; Sager *et al*, 2017; Thorup; Biering- Sorensen; Cortes, 2011) e foi evidenciada em um percentual alto de crianças de ambos os grupos de nosso estudo, não

havendo diferença estatística entre eles. Achado semelhante foi observado nos estudos de Macedo et al (2015 e 2019), que avaliaram as características do trato urinário de crianças submetidas a cirurgia intrauterina, evidenciando hiperatividade detrusora em 89.5% e 73.2% das avaliações, respectivamente. O estudo de Parizi et al (2020) avaliou o TU de crianças com MMC submetidas à cirurgia intrauterina e pós-natal, separando as crianças em 3 grupos, sendo, grupo 1 com aquelas submetidas à correção fetal e acompanhadas desde o período neonatal, grupo 2 com aquelas submetidas à correção pós-natal e o grupo 3 sendo um subgrupo do grupo 2, com crianças que iniciaram avaliação após 1 ano de idade. Neste estudo foram observadas diferenças significativas nos percentuais de hiperatividade entre os grupos submetidos a cirurgia intrauterina e pós-natal, com maior prevalência de hiperatividade no grupo submetido a cirurgia intrauterina (76.8% vs 48.6% vs 43.7%). Não há informação no artigo sobre utilização de medicação anticolinérgica.

A avaliação da complacência vesical foi prejudicada em um percentual elevado de crianças em nosso estudo. A mesma dificuldade foi descrita nos estudos realizados por Macedo et al (2015, 2019 e 2022) e Leal da Cruz et al (2015). Ocorrência de contrações involuntárias precoces e baixo volume infundido devido a perdas urinárias foram as principais dificuldades encontradas para a avaliação da complacência em nosso estudo. Das crianças que tiveram a complacência vesical avaliada, foi observada diferença significativa entre os grupos, com uma maior prevalência de déficit de complacência no grupo pós-natal, de acordo com a definição do documento da ICCS (Neveus *et al*, 2007) que considera perda de complacência quando a pressão ao final do enchimento é maior que 10cmH₂O. O protocolo UMPIRE classifica a complacência normal e perda leve de complacência como baixo risco. O critério de complacência para classificação de risco intermediário utiliza pressão maior que 25cmH₂O. Utilizando este último critério não observamos diferenças entre os grupos.

Em relação à ocorrência de RVU, não observamos diferença significativa entre os grupos. Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos de Brock III et al (2015) e Gerber et al (2021). O estudo de Brock III et al, publicado em 2015 como um sub-estudo do MOMS, avaliou os achados urológicos de avaliações de 115 pacientes com MMC divididos em dois grupos (cirurgia intrauterina e cirurgia pós-natal), aos 12 e 30 meses e não observou diferenças entre os grupos estudados (Brock III *et al*, 2015). Gerber et al avaliaram ocorrência do RVU em UCM inicial e em exames de follow up, comparando os achados dos grupos cirurgia intrauterina fetoscópica, cirurgia intrauterina aberta e cirurgia pós-natal. Os resultados não demonstraram diferenças significativas entre os grupos mesmo com o aumento

da prevalência do RVU nos exames de follow up dos grupos cirurgia pós-natal e cirurgia intrauterina aberta (Gerber *et al*, 2021).

A hidronefrose foi encontrada em um percentual baixo em nossa amostra, não havendo diferença significativa entre os grupos. Tanaka *et al* (2019) avaliaram exames de imagem iniciais de pacientes inscritos no protocolo UMPIRE e não encontraram achados clinicamente significativos, demonstrando que a maioria dos recém-nascidos apresenta rins essencialmente normais ao nascer. Os estudos de Brock III *et al* (2015) e Parizi *et al* (2020) também não encontraram diferença entre os grupos de crianças submetidas à cirurgia intrauterina e pós-natal, porém descrevem uma frequência muito maior de hidronefrose. Já o estudo publicado por Gerber *et al* (2021), evidenciou uma diferença significativa no achado de hidronefrose entre os grupos, com um percentual mais alto visto no grupo submetido a cirurgia pós-natal nos exames iniciais, realizados dentro do primeiro ano de vida (31% na cirurgia pós-natal, 10% na cirurgia fetal aberta e 0% na cirurgia fetoscópica). Esta diferença torna-se mais acentuada nos exames de follow up, realizados em média dentro de 18 meses após os exames de base, com queda da frequência para 24% na cirurgia pós-natal e nenhuma ocorrência nas crianças submetidas à cirurgia intrauterina, independentemente do método.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação ao espessamento da parede vesical. Essa avaliação foi prejudicada pelo baixo percentual de pacientes nos quais foi possível avaliar a espessura da parede vesical nos exames ultrassonográficos, principalmente pela frequência elevada de bexigas vazias no momento do exame. Apesar das dificuldades técnicas observadas, consideramos alto o percentual de crianças com espessamento da parede vesical, principalmente ao levarmos em consideração a faixa etária dessas crianças, uma vez que este achado comumente está relacionado a maiores pressões intravesicais.

A maioria das crianças do grupo GPN já estava sendo submetida a CVIL quando realizou os primeiros exames urológicos na Rede Sarah, contrariamente às crianças do grupo GIU, levando a uma diferença significativa entre os dois grupos. A realização dos exames com as crianças em tratamento medicamentoso anticolinérgico também apresentou uma diferença significativa entre os grupos, com o grupo GPN evidenciando um maior número de crianças já utilizando medicação. Apesar desta diferença, o percentual de crianças em tratamento medicamentoso nos primeiros exames foi baixo em ambos os grupos.

Quando analisamos apenas as crianças que não estavam em tratamento anticolinérgico, os achados foram semelhantes, não sendo observadas diferenças significativas entre os grupos para a maioria dos parâmetros urodinâmicos, exceto pela diferença na

diminuição da complacência, conforme já descrita, considerada significativa na análise do número total de crianças.

Em nosso estudo, a variação da idade de admissão das crianças em ambos os grupos foi ampla, chegando a crianças admitidas com quase 3 anos de idade. O fato da cirurgia de correção da MMC não ser realizada em nossa instituição, leva à necessidade de encaminhamento dessas crianças por parte de outras instituições ou equipes de saúde, o que nem sempre é feito de forma precoce. A maioria das crianças foi admitida no primeiro ano de vida, entretanto observamos diferença significativa entre os grupos, com as crianças do grupo GIU sendo admitidas mais precocemente. Uma possível explicação poderia estar relacionada a fatores socioeconômicos e socioeducacionais. Famílias de crianças submetidas à cirurgia fetal parecem apresentar nível socioeducacional mais elevado e com isso buscam mais informações sobre MMC, incluindo a possibilidade de cirurgia de correção intrauterina. Além disso, essas famílias, comumente, são orientadas sobre a patologia e suas possíveis comorbidades, assim como sobre a necessidade de acompanhamento multidisciplinar precoce, já durante o pré-natal. Em contrapartida, muitas famílias de crianças submetidas a correção tradicional da MMC, ou seja, pós-natal, descobrem a malformação no momento do parto, o que pode levar a atraso nas condutas ao recém-nascido, além do fornecimento de poucas informações sobre o diagnóstico, comorbidades e intervenções. Essa diferença em relação ao fornecimento de informações e conseqüentemente de organização familiar, pode ter sido fator importante para a diferença entre as idades de admissão nos grupos.

A idade em que os primeiros exames urológicos foram realizados na Rede Sarah também apresentou diferença significativa entre os grupos. No grupo GIU tivemos 63.7% das crianças realizando os primeiros exames nos primeiros 12 meses de idade. Já no grupo GPN esse percentual cai para 36.9%, com a maior parte dos pacientes, 56.3%, sendo submetida aos exames entre os 13 e 30 meses. Grande parte das famílias admitidas em nossa instituição demonstram pouco e, muitas vezes, nenhum conhecimento sobre a MMC e suas comorbidades, o que pode levar a um menor entendimento da importância da investigação urológica desses pacientes, sendo conseqüentemente, um dos fatores para o atraso na realização dos exames. Além disso, nos deparamos ao longo da pesquisa com outros fatores, como dificuldade socioeconômica das famílias e distância entre o local de residência e a instituição, que muitas vezes dificultam o acompanhamento regular dessas crianças, levando a faltas e conseqüente atraso para a realização de exames. Novamente o acesso à informação e diferenças socioeducacionais e socioeconômicas podem ter contribuído para realização dos exames de forma mais precoce no grupo GIU.

A indicação de tratamento com CVIL foi elevada em ambos os grupos. O volume residual elevado foi encontrado em um percentual alto de pacientes, não havendo diferença entre os grupos, o que demonstra um esvaziamento vesical ineficiente e necessidade de cateterismo para um esvaziamento eficaz. Os estudos realizados por Clayton et al (2011) e por Lee et al (2012) também não evidenciaram diferença na indicação de cateterismo entre os grupos estudados (cirurgia fetal e pós-natal). A indicação precoce do CVIL faz parte do protocolo de acompanhamento dos pacientes com MMC em nossa instituição e está de acordo com as orientações para avaliação e acompanhamento do guideline publicado em 2020 pela Associação Europeia de Urologia (EAU) e pela Sociedade Europeia de Urologia Pediátrica (ESPU) (Stein *et al*, 2020). Como já mencionado, nos deparamos com questões que muitas vezes levam a atraso na realização dos exames, e conseqüentemente à introdução de tratamento adequado, o que torna a indicação precoce do CVIL ainda mais importante. Além da proteção do TUS, a introdução precoce do procedimento poderia facilitar o enfrentamento familiar e do paciente quanto ao quadro de bexiga neurogênica. Observamos na nossa prática clínica que, quanto mais tarde a introdução do CVIL, mais difícil é a adesão das famílias ao tratamento e maior é a resistência das crianças ao procedimento.

A indicação de tratamento anticolinérgico também foi elevada em ambos os grupos, o que pode ser justificado pelo elevado percentual de pacientes com hiperatividade detrusora. Esta conduta também vai ao encontro ao guideline da EUA/ESPU, que preconiza iniciar tratamento anticolinérgico de forma precoce em crianças com hiperatividade detrusora após a realização do estudo urodinâmico, mesmo nos primeiros meses de vida (Stein *et al*, 2020).

Nosso estudo evidenciou uma taxa de prematuridade elevada nos pacientes que foram submetidos a cirurgia fetal, e destes, 11.1% tinham idade gestacional menor que 28 semanas. A taxa de prematuridade no grupo GPN foi muito inferior, evidenciando uma diferença significativa de nascimentos prematuros entre os grupos. Esse achado corrobora os achados descritos em literatura, nos quais o parto prematuro é uma das principais complicações na cirurgia fetal (Adzick *et al*, 2011; Leal Da Cruz *et al*, 2017).

Outro achado encontrado em nosso estudo, e que vai ao encontro ao que é descrito em literatura, foi uma maior taxa de crianças com hidrocefalia não derivada (61.4%) no grupo GIU (Adzick *et al*, 2011; Leal Da Cruz *et al*, 2017). Entretanto, apesar de observarmos percentual mais alto de melhores níveis motores funcionais no grupo GIU (lombar baixo e sacral - 45.5%), não houve diferença significativa entre os grupos.

Os primeiros exames de avaliação da função do trato urinário realizados em nosso estudo não evidenciaram diferença significativa entre os grupos estudados. Dados urológicos

prospectivos poderão ajudar na avaliação de possíveis ganhos na função urológica de crianças submetidas a cirurgia intrauterina, em comparação aos achados já descritos em literatura para os pacientes submetidos à cirurgia convencional. No entanto, observamos nos estudos encontrados pouca uniformidade na forma como os pacientes são avaliados e como os dados são interpretados, o que dificulta o alcance de resultados mais concretos.

Nosso estudo encontrou algumas limitações ao longo de sua elaboração. O primeiro deles foi o número de pacientes submetidos à cirurgia intrauterina. Este tipo de abordagem cirúrgica ainda é pouco realizado no Brasil, pois necessita de uma infraestrutura hospitalar mais avançada e acompanhamento multidisciplinar, geralmente fora dos padrões da maioria dos hospitais em nosso país. Ainda dispomos de poucos centros de referência para o acompanhamento das gestantes consideradas de alto risco (risco de parto prematuro e outras complicações após a cirurgia fetal) e dos recém-nascidos com necessidade de internação em UTI neonatal.

Apesar de realizado com pacientes de uma única instituição, seguindo o mesmo protocolo de avaliação urológica, os exames foram realizados em mais de uma unidade, por equipes diferentes e os estudos urodinâmicos avaliados por uma equipe composta por quatro urologistas. O estudo urodinâmico é suscetível a interpretações diferentes, mesmo em um grupo de urologistas experientes. Realização de estudos urodinâmicos em bebês e crianças pequenas podem ser particularmente desafiadores devido a choro e movimentação do paciente, o que pode afetar a pressão vesical. Para nosso estudo, os parâmetros urodinâmicos foram revisados por um dos urologistas da equipe e em alguns exames observamos discordância nas interpretações entre o primeiro avaliador e nosso revisor, em especial para achados que sugeriam dissinergia vesico esfinteriana.

Ser um estudo baseado em consulta aos prontuários para busca de dados também traz limitações para nossos resultados, uma vez ser necessária coleta de dados em prontuário de pacientes, o que muitas vezes limita a qualidade das informações. Além disso, utilizamos apenas a avaliação inicial desses pacientes, o que pode não evidenciar diferenças para a função do trato urinário de forma mais imediata, e desta forma, não elucida possíveis benefícios para os pacientes submetidos a correção fetal a médio e longo prazos. O acompanhamento desses pacientes na instituição e a possibilidade de avaliações subsequentes poderá ajudar na melhor compreensão dos possíveis resultados da correção cirúrgica intrauterina da MMC para a função do trato urinário inferior, comparando à evolução descrita em literatura e observada nas crianças submetidas à cirurgia tradicional.

CONCLUSÃO

O estudo não evidenciou diferença na avaliação inicial da função do trato urinário inferior das crianças submetidas ao reparo intrauterino da mielomeningocele, quando comparadas às crianças submetidas à cirurgia pós-natal.

Não foram observadas diferenças nos principais parâmetros urodinâmico e, conseqüentemente, na classificação de risco para deterioração do TUS, nem na ocorrência de desfechos considerados desfavoráveis entre os pacientes submetidos à cirurgia intrauterina e à cirurgia pós-natal em nossa amostra estudada.

Estudos de longo prazo são necessários para avaliar a função do trato urinário inferior após cirurgia de correção intrauterina.

REFERÊNCIAS

- ADZICK, N. S. Fetal myelomeningocele: natural history, pathophysiology, and in-utero intervention. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 15, n.1, p. 9-14, 2010.
- ADZICK, N. S. et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 11, p. 993-1004, 2011.
- ADZICK, N. S. Fetal surgery for spina bifida: past, present, future. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 22, n. 1, p. 10-17, 2013.
- ANDERSSON, K. et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. **Current Opinion in Urology**, v. 19, n. 4, p. 380-394, 2009.
- AUSTIN, P. F. et al. Alpha-adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. **The Journal of Urology**, v. 162, n. 3, p. 1064-1067, 1999.
- AUSTIN, P. F. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. **Neurourology and Urodynamics**, v. 35, 4, p. 471-81, 2016.
- BAKA-OSTROWSKA, M. et al. Efficacy and safety of mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity: An open-label, phase 3, dose-titration study. **Neurourology and Urodynamics**, v. 40, n. 6, p. 1490-1499, 2021.
- BARTONEK, A.; SARASTE, H.; KNUTSON, L. M. Comparison of different systems to classify the neurological level of lesion in patients with myelomeningocele. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 41, n. 12, p. 796-805, 1999.
- BAUER, S. B. Neurogenic bladder dysfunction. **Pediatric Clinics of North America**, v. 34, n. 5, p. 1121-1132, 1987.
- BAUER, S. B. Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract in children. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED (ed.). **Campbell's Urology: study guide**. 2. ed. Philadelphia: Saunders, p. 285-8, 1998.
- BAUER, S. B. Clean intermittent catheterization of infants with myelodysplasia—the argument for early assessment and treatment of infants with spina bifida. **Dialog Ped Urol**, v. 23, n. 11, p. 2-3, 2000.
- BAUER, S. B. et al. International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. **Neurourology and Urodynamics**, v. 31, n. 5, p. 610-614, 2012.

BEVILACQUA, N. S.; PEDREIRA, D. A. L. Fetoscopy for meningocele repair: past, present and future. **Einstein (São Paulo)**, v. 13, n. 2, p. 283-9, 2015.

BLENCOWE, H. et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. **Reproductive health**, v. 10, n. 1, p. 1-14, 2013. Suppl. 1.

BRADLEY, W. E. et al. Neurology of micturition. **The Journal of Urology**, v. 115, n. 5, p. 481-486, 1976.

BROCK 3rd, J. W. et al. Bladder function after fetal surgery for myelomeningocele. **Pediatrics**, v. 136, n. 4, p. e906-e913, 2015.

BUORO, R. S.; NOGUEIRA, M. P. Quality of life and challenges of family members of children with meningocele. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 28, n. 6, p. 291-295, 2020.

CANFIELD, M. A. et al. The association between race/ethnicity and major birth defects in the United States, 1999–2007. **American journal of public health**, v. 104, n. 9, p. e14-e23, 2014.

CLAYTON, D. B. et al. Long-term urological impact of fetal myelomeningocele closure. **The Journal of Urology**, v. 186, n. 4S, p. 1581-1585, 2011.

COHEN, A. R. et al. Position statement on fetal myelomeningocele repair. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 210, n. 2, p. 107-111, 2014.

COPP, A. J. et al. Spina bifida. **Nature Reviews. Disease Primers**, v. 1, n. 1, p. 1-18, 2015.

D'ANCONA, C. A. L.; NETTO JUNIOR, N. R. **Aplicações clínicas da urodinâmica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2001.

DANZER, E. et al. Fetal surgical intervention for myelomeningocele: lessons learned, outcomes, and future implications. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 62, n. 4, p. 417-425, 2020.

DE GROAT, W. C. Anatomy of the central neural pathways controlling the lower urinary tract. **European Urology**, v. 34, n. 1, p. 2-5, 1998.

DE GROAT, W. C.; GRIFFITHS, D; YOSHIMURA, N. Neural control of the lower urinary tract. **Comprehensive Physiology**, v. 5, n. 1, p. 327-396, 2015

DE GROAT, W. C.; YOSHIMURA, N. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 130, p. 61-108, 2015.

DEWAN, M. C.; WELLONS, J. C. Fetal surgery for spina bifida: JNSPG 75th Anniversary Invited Review Article. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, v. 24, n. 2, p. 105-114, 2019.

DIK, P. et al. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. **European Urology**, v. 49, n. 5, p. 908-913, 2006.

FARMER, D. L. et al. The Management of Myelomeningocele Study: full cohort 30-month pediatric outcomes. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 218, n. 2, p. 256. e1-256. e13, 2018.

FERNBACH, S. K.; MAIZELS, M.; CONWAY, J. J. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. **Pediatric Radiology**, v. 23, n. 6, p. 478-480, 1993.

FOWLER, C. J.; GRIFFITHS, D.; DE GROAT, W.C. The neural control of micturition. **Nature Reviews. Neuroscience**, v. 9, n. 6, p. 453-466, 2008.

GAJEWSKI, J. B. et al. An International Continence Society (ICS) report on the terminology for adult neurogenic lower urinary tract dysfunction (ANLUTD). **Neurourology and Urodynamics**, v. 37, n. 3, p. 1152–1161, 2018.

GERBER, J. A. et al. Prevalence of high- risk bladder categorization with prenatal and postnatal myelomeningocele repair types. **Neurourology and Urodynamics**, v. 40, n. 3, p. 829-839, 2021.

GOESSL, C. et al. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. **Urology**, v. 51, n. 1, p. 94-98, 1998.

HANSSON, S. et al. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: I--Stability of urinary isolates. **British Medical Journal**, v. 298, n. 6677, p. 853-855, 1989.

HEFFEZ, D. S. et al. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. **Neurosurgery**, v. 26, n. 6, p. 987-992, 1990.

HOFFER, M. M. et al. Functional ambulation in patients with myelomeningocele. **J Bone Joint Surg Am.** v. 55, n. 1, p. 137-148, 1973.

HONDA, M. et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of modified intravesical oxybutynin chloride for neurogenic bladder in children. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 11, n. 4, p. 256, 2019.

HOPPS, C. V.; KROPP, K. A. Preservation of renal function in children with myelomeningocele managed with basic newborn evaluation and close followup. **The Journal of Urology**, v. 169, n. 1, p. 305-308, 2003.

HORST, M. et al. Prenatal myelomeningocele repair: do bladders better?. **Neurourology and Urodynamics**, v. 36, n. 6, p. 1651-1658, 2017.

HOUTROW, A. J.; BURROWS, P. K.; THOM, Elizabeth A. Comparing neurodevelopmental outcomes at 30 months by presence of hydrocephalus and shunt status among children enrolled in the MOMS trial. **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine**, v. 11, n. 4, p. 227-235, 2018.

HUANG, G. et al. Early postnatal bladder function in fetoscopic myelomeningocele repair patients. **Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine**, v. 10, p. 327–33, 2017

JOYEUX, L. et al. Fetal surgery for spina bifida aperta. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 103, n. 6, p. F589-F595, 2018.

KABAGAMBE, S. K. et al. Fetal surgery for myelomeningocele: a systematic review and meta-analysis of outcomes in fetoscopic versus open repair. **Fetal Diagnosis and Therapy**, v. 43, n. 3, p. 161-174, 2018.

KAEFER, M. et al. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. **The Journal of Urology**, v. 162, n. 3 Part 2, p. 1068-1071, 1999.

KESSLER, T. M. et al. Early proactive management improves upper urinary tract function and reduces the need for surgery in patients with myelomeningocele. **Neurourology and Urodynamics**, v. 25, n. 7, p. 758-762, 2006.

KHOSHNOOD, B. et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. **BMJ**, v. 351, 2015.

KORENROMP, M. et al. Early fetal leg movements in myelomeningocele. **The Lancet**, v. 327, n. 8486, p. 917-918, 1986.

KORZENIECKA-KOZERSKA, A. et al. Urodynamic findings and renal function in children with neurogenic bladder after myelomeningocele. **Urologia internationalis**, v. 95, n. 2, p. 146-152, 2015.

KRAUSE, P. et al. Pharmacokinetics of intravesical versus oral oxybutynin in healthy adults: results of an open label, randomized, prospective clinical study. **The Journal of Urology**, v. 190, n. 5, p. 1791-1797, 2013.

LEAL DA CRUZ, M. et al. Categorization of bladder dynamics and treatment after fetal myelomeningocele repair: first 50 cases prospectively assessed. **The Journal of Urology**, v. 193, n. 5S, p. 1808-1812, 2015.

LEBOWITZ, R. L. et al. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. **Pediatric Radiology**, v. 15, n. 2, p. 105-109, 1985.

LEE, N. G. et al. In utero closure of myelomeningocele does not improve lower urinary tract function. **The Journal of Urology**, v. 188, n. 4s, p. 1567-1571, 2012.

LEE, B. et al. British Association of Paediatric Urologists consensus statement on the management of the neuropathic bladder. **Journal of Pediatric Urology**, v. 12, n. 2, p. 76-87, 2016.

MACEDO JR, A. et al. Urological evaluation of patients that had undergone in utero myelomeningocele closure: A prospective assessment at first presentation and early follow-up. Do their bladder benefit from it?. **Neurourology and Urodynamics**, v. 34, n. 5, p. 461-464, 2015.

MACEDO JR, A. et al. In utero myelomeningocele repair and urological outcomes: the first 100 cases of a prospective analysis. Is there an improvement in bladder function? **BJU International**, v. 123, n. 4, p. 676-681, 2019.

MACEDO JR, A. et al. In utero myelomeningocele repair and high-risk bladder pattern. a prospective study. **International braz j urol**, v. 48, p. 672-678, 2022.

MADERSBACHER, H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. **Paraplegia**, v. 28, n. 4, p. 217-229, 1990.

MCGUIRE, E. J et al. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. **The Journal of Urology**, v. 126, n. 2, p. 205-209, 1981.

MCGUIRE, E. J.; WOODSIDE, J. R.; BORDEN, T. A. Upper Urinary Tract Deterioration in Patients With myelodysplasia and Detrusor Hypertonia: A Followup Study. **The Journal of Urology**, v. 129, n. 4, p. 823-826, 1983.

MEHTA, V. A. et al. Spinal cord tethering following myelomeningocele repair. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, v. 6, n. 5, p. 498-505, 2010.

MITCHELL, L. E. et al. Spina bifida. **The Lancet**, v. 364, n. 9448, p. 1885-1895, 2004.

NEVEUS, T. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Report from the standardization committee of the International Children's Continence Society (ICCS). **Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society**, v. 26, n. 1, p. 90-102, 2007.

PARKER, S. E. et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, v. 88, n. 12, p. 1008-1016, 2010.

PARIZI, J. L. G. et al. A comparative analysis of bladder pattern of patients who underwent in utero versus postnatal myelomeningocele repair. **The Journal of Urology**, v. 203, n. 1, p. 194-199, 2020.

RAWASHDEH, Y. F. et al. International Children's Continence Society's recommendations for therapeutic intervention in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. **Neurourology and Urodynamics**, v. 31, n. 5, p. 615-620, 2012.

ROUTH, J. C. et al. Design and methodological considerations of the centers for disease control and prevention urologic and renal protocol for the newborn and young child with spina bifida. **The Journal of Urology**, v. 196, n. 6, p. 1728-1734, 2016.

SAGER, C. et al. Initial urological evaluation and management of children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. **Journal of Pediatric Urology**, v. 13, n. 3, p. 271. e1-271. e5, 2017.

SILLEN, U. et al. Development of the urodynamic pattern in infants with myelomeningocele. **British Journal of Urology**, v. 78, n. 4, p. 596-601, 1996.

SNOW-LISY, D. C.; YERKES, E. B.; CHENG, Earl Y. Update on urological management of spina bifida from prenatal diagnosis to adulthood. **The Journal of Urology**, v. 194, n. 2, p. 288-296, 2015.

STARK, G. Prediction of urinary continence in myelomeningocele. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 13, n. 3, p. 388-389, 1971.

STEIN, R. et al. EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. **Neurourology and Urodynamics**, v. 39, n. 1, p. 45-57, 2020.

TANAKA, H. et al. Ultrasonographic measurement of bladder wall thickness as a risk factor for upper urinary tract deterioration in children with myelodysplasia. **The Journal of Urology**, v. 180, n. 1, p. 312-316, 2008.

TANAKA, S. et al. Baseline Urinary Tract Imaging in Infants Enrolled in the UMPIRE Protocol for Children with Spina Bifida. **The Journal of Urology**, v. 201, n. 6, p. 1193-1198, 2019.

TANAKA, S. et al. Urodynamic characteristics of neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele and refinement of the definition of bladder hostility: Findings from the UMPIRE multi-center study. **Journal of Pediatric Urology**. 2021 v. 17, n. 5, p. 726-732, 2021.

TARCAN, T. et al. Long-term followup of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: is followup necessary?. **The Journal of Urology**, v. 165, n. 2, p. 564-567, 2001.

THORUP, J.; MUNCK, I. Urodynamic examination of the lower urinary tract in children with normal and congenital neurogenic bladder. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. Supplementum**, v. 158, 1994.

THORUP, J.; BIERING- SORENSEN, F.; CORTES, D. Urological outcome after myelomeningocele: 20 years of follow- up. **BJU International**, v. 107, n. 6, p. 994-999, 2011.

TULIPAN, N.; BRUNER, J. P. Myelomeningocele repair in utero: a report of three cases. **Pediatric Neurosurgery**, v. 28, n. 4, p. 177-180, 1998.

TULIPAN, N. et al. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, v. 16, n. 6, p. 613-620, 2015.

VAN GOOL, J. D. Vesico-Ureteral Reflux in Children with Spina bifida and Detrusor-Sphincter Dyssynergia. **Contributions of Nephrology**, v.39, p. 221-237, 1984.

VEENBOER, P. W. et al. Cross-sectional study of determinants of upper and lower urinary tract outcomes in adults with spinal dysraphism--new recommendations for urodynamic followup guidelines? **The Journal of Urology**, v. 192, n. 2, p. 477-482, 2014

WILCOCK, A. R.; EMERY, J. L. Deformities of the renal tract in children with meningomyelocele and hydrocephalus, compared with those of children showing no such

central nervous system deformities. **British Journal of Urology**, v. 42, n. 2, p. 152-157, 1970.

WÖLLNER, J.; PANNEK, J. Initial experience with the treatment of neurogenic detrusor overactivity with a new β -3 agonist (mirabegron) in patients with spinal cord injury. **Spinal Cord**, v. 54, n. 1, p. 78-82, 2016.

WOODS, C.; ATWELL, J. D. Vesico-ureteric reflux in the neuropathic bladder with particular reference to the development of renal scarring. **European Urology**, v. 8, p. 23-28, 1982.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Atlas of Birth Defects**. Geneva: WHO, 2003. Disponível em: <https://bit.ly/30XNLuN> . Acesso em: 13 fev. 2020.

WU, H-Y.; BASKIN, L.; KOGAN, B. A. Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment. **The Journal of Urology**, v. 157, n. 6, p. 2295-2297, 1997.

YAMASHIRO, K. J.; GALGANSKI, L. A.; HIROSE, S. Fetal myelomeningocele repair. **Seminars in Pediatric Surgery**, v. 24, n. 4, p. 150823, 2019.

YOSHIMURA, N.; DE GROAT W.C. Neural control of the lower urinary tract. **International Journal of Urology**, V. 4, n. 2, p. 111-125, 1997.

ZEGERS, S. H. J. et al. Urinary tract infections in children with spina bifida: an inventory of 41 European centers. **Pediatric Nephrology**, v. 24, n. 4, p. 783-788, 2009.

ZEGERS, S. H. J. et al. The influence of antibiotic prophylaxis on bacterial resistance in urinary tract infections in children with spina bifida. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 63, 2017.

APÊNDICE A - Protocolo de coleta de dadosPROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

Avaliação do impacto do reparo intrauterino da mielomeningocele na função do trato urinário

Protocolo de pesquisa número: _____

Grupo

_____ Reparo intrauterino _____ Reparo pós-natal

Variáveis:

Sexo

_____ Masculino _____ Feminino

Idade gestacional ao nascimento:

< 28 semanas e 0 dias _____

28 semanas e 1 dia a 31 semanas e 6 dias _____

32 semanas e 0 dias a 33 semanas e 6 dias _____

34 semanas e 0 dias a 37 semanas e 0 dias _____

> 37 semanas e 1 dia _____

Época da correção cirúrgica da MMC:

24 semanas e 0 dias a 25 semanas e 6 dias de gestação _____

26 semanas e 0 dia a 27 semanas e 6 dias de gestação _____

>28 semanas de gestação _____

nas primeiras 24 horas de vida _____

entre 24 e 72 horas de vida _____

>72 horas de vida _____

Idade na admissão na instituição

_____ meses

Idade na realização dos exames (estudo urodinâmico)

_____ meses

Nível neurológico da lesão (avaliação de Hoffer):

___ Torácico ___ Lombar alto ___ Lombar baixo ___ Sacral

Presença de hidrocefalia:

___ Sim ___ Não
 ___ com DVP ___ sem DVP

Capacidade vesical estimada (em ml): _____

Valor da Creatinina: _____

___ Normal ___ Aumentada ___ Coletada externamente

Valor da Cistatina C: _____

___ Normal ___ Aumentada ___ Coletada externamente

Presença de bacteriúria assintomática nos exames laboratoriais pré-exames urológicos

___ Sim ___ Não

Histórico de ITU sintomática

___ Sim ___ Não

Na ultrassonografia de vias urinárias:

Presença de hidronefrose

___ Sim ___ Não

Unilateral Bilateral

À direita:

___ Leve ___ Moderado ___ Grave

À esquerda:

___ Leve ___ Moderado ___ Grave

Característica da parede vesical

___ Normal ___ Alterada ___ Não avaliada

Na uretrocistografia miccional:

Presença de refluxo vesico-ureteral

___ Sim ___ Não

Unilateral Bilateral

À direita:

Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4 Grau 5

À esquerda:

Grau 1 Grau Grau 3 Grau 4 Grau 5

Característica da parede vesical

Normal Alterada

No estudo urodinâmico:

Realizando cateterismo vesical:

Sim Não

Em uso de medicação para o trato urinário:

Sim Não

Volume reflexo (em ml): _____

Pressão detrusora máxima: _____

Pressão de perda do detrusor: _____

Pressão de perda na hiperatividade detrusora: _____

Capacidade vesical: _____

Capacidade vesical reduzida:

Sim Não

Presença de complacência vesical reduzida

Sim Não

Presença de hiperatividade detrusora neurogênica

Sim Não

Presença de acontratilidade detrusora neurogênica

Sim Não

Sinais indiretos de dissinergia vesico-esfíncteriano

Sim Não

Volume residual (em ml): _____

Indicação de cateterismo vesical intermitente

Sim Não

Trato urinário considerado de risco alto

___ Trato urinário considerado de risco intermediário

___ Trato urinário considerado de risco baixo

Indicação do uso de medicação anticolinérgica para tratamento da bexiga neurogênica

___ Sim

___ Não

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Título do Projeto: Avaliação do impacto do reparo intrauterino da mielomeningocele na função do trato urinário.

Prezado Sr(a),

O menor sob sua responsabilidade está sendo convidado a participar de uma pesquisa que comparará os parâmetros clínicos urológicos, anatômicos do trato urinário superior e urodinâmicos entre crianças com mielomeningocele e bexiga neurogênica com reparo intrauterino e pós-natal.

O menor sob sua responsabilidade foi selecionado porque tem diagnóstico de mielomeningocele e bexiga neurogênica e sofreu reparo intrauterino ou pós-natal.

Seu filho (a) foi submetido aos exames urológicos utilizados cotidianamente na prática clínica habitual para investigação e acompanhamento da bexiga neurogênica nesta instituição (exames laboratoriais, ultrassonografia renal e de vias urinárias, uretrocistografia miccional e estudo urodinâmico). A sua participação nesse estudo consiste em autorizar a divulgação dos dados dos resultados dos exames acima citados.

Serão coletadas informações registradas em prontuário eletrônico para fins da pesquisa, com isso não será necessária nenhuma alteração na rotina dos atendimentos ao longo do acompanhamento ou exame específico para fins de pesquisa.

Sua participação é voluntária. Você não terá nenhum gasto e também não receberá nenhum pagamento por participar desse estudo.

As informações obtidas nesse estudo serão confidenciais, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação, quando da apresentação dos resultados em publicação científica ou educativa, uma vez que os resultados serão sempre apresentados como retrato de um grupo e não de uma pessoa.

Você poderá se recusar a participar a qualquer momento, não havendo nenhum prejuízo pessoal ou para a manutenção do acompanhamento do seu filho (a) nesta instituição, se esta for a sua decisão. Além disso será garantido o direito a ressarcimento e indenização diante de eventuais danos decorrentes dessa pesquisa.

Os resultados dessa pesquisa servirão para comparação dos parâmetros clínicos urológicos, anatômicos do trato urinário superior e urodinâmicos entre crianças com mielomeningocele e bexiga neurogênica com reparo intrauterino e pós-natal, o que pode auxiliar pesquisadores, profissionais de saúde e familiares de crianças com mielomeningocele, na compreensão dos reais benefícios da realização do reparo intrauterino.

Você receberá uma via deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Pesquisador responsável: Fernanda Marinho de Lima.

E-mail: nanda_ml@yahoo.com.br

Telefone: 21 986673922.

Nome do participante

Assinatura do participante ou representante legal Data

Nome e assinatura do pesquisador Data

ANEXO A - Carta de aprovação do Comitê de Ética

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do Impacto do reparo intrauterino da mielomeningocele na função do trato urinário.

Pesquisador: Fernanda Marinho de Lima

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 42564621.5.0000.0022

Instituição Proponente: ASSOCIACAO DAS PIONEIRAS SOCIAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.589.547

Apresentação do Projeto:

Mielomeningocele (MMC) é um defeito congênito do sistema nervoso central causado por falha primária de fechamento do tubo neural durante o período embrionológico. A lesão é caracterizada por protrusão das meninges e da medula espinhal através de um defeito de fusão na linha média do tubo neural caudal, formando um saco contendo líquido cefalorraquidiano com tecido neural malformado e displásico no centro. A MMC afeta aproximadamente 5/10.000 nascimentos na Europa e 3/10.000 nos Estados Unidos. No Brasil, em São Paulo aferiu-se a taxa de 3,7/10.000 nascidos vivos, após a fortificação de farinhas com ácido fólico. Quase todos os indivíduos com MMC desenvolvem bexiga neurogênica. O tratamento da MMC consiste no fechamento cirúrgico do canal vertebral e cuidados de suporte clínico e de reabilitação ao longo da vida. A abordagem cirúrgica pode ocorrer no período pré-natal (cirurgia fetal) ou logo após o nascimento da criança. Embora a maioria das crianças com MMC nasça com um trato urinário superior normal, a bexiga neurogênica pode resultar em um alto risco de desenvolvimento de refluxo vesicoureteral (RVU) e formação de cicatrizes renais na primeira infância. Estudos que abordem as complicações referentes à bexiga neurogênica em crianças com MMC, comparando as diferenças entre as abordagens cirúrgicas pré e pós natal são raros, e têm grande importância no processo de desenvolvimento destas crianças.

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
Bairro: SMHS CEP: 70.334-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3319-1494 E-mail: comiteeticapesquisa@sarah.br

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH



Continuação do Parecer: 4.599.547

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Não há diferença na gravidade dos parâmetros de função do trato urinário em crianças brasileiras com MMC que sofreram reparo cirúrgico Intrauterino em relação aquelas que sofreram reparo cirúrgico pós-natal.

Objetivo Primário:

- Avaliar a função do trato urinário em crianças brasileiras com mielomeningocele que sofreram reparo cirúrgico Intrauterino.

Objetivo Secundário:

Estimar o impacto da correção Intraútero da MMC em relação:

- à necessidade de CIVL regular.
- ao uso de medicação anticolinérgica para tratamento da bexiga neurogênica.
- à frequência de bacteriúria assintomática e infecção urinária sintomática.
- à frequência de hidronefrose e RVU.
- aos parâmetros urodinâmicos, especificamente a capacidade e complacência vesical, a atividade do detrusor (hiperatividade/hipoatividade) e a presença de dissinergismo vesico-estritoriano.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pacientes e seus familiares não sofrerão intervenções além daquelas estritamente realizadas de acordo com a necessidade clínica individual de cada paciente, ou seja, todos os comparecimentos, exames e condutas farão parte do acompanhamento regular das crianças com MMC. Os dados serão coletados diretamente dos prontuários. O risco de violação de confidencialidade das informações é mínimo, e será mitigado pelo cuidado dos pesquisadores.

Benefícios:

Os resultados desta pesquisa servirão para comparação dos parâmetros clínicos, de imagem e urodinâmicos entre crianças com mielomeningocele e bexiga neurogênica com reparo Intrauterino e pós natal, o que pode auxiliar pesquisadores, profissionais de saúde e familiares de crianças com mielomeningocele, na compreensão dos reais benefícios da realização do reparo Intrauterino.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo descritivo e comparativo do impacto da correção Intraútero da MMC.

Critério de Inclusão:

Diagnóstico de MMC;

Idade entre 0 a 24 meses;

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
 Bairro: SMHS CEP: 70.334-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3319-1404 E-mail: comiteetico@pesquisa@sarah.br

**ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH**



Continuação do Parecer: 4.588.547

Acompanhamento no Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências; Exames urológicos realizados no Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências.

Critério de Exclusão:

Recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;

Dados incompletos no prontuário;

Exames urológicos não realizados no Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória são adequados e suficientes.

Recomendações:

As recomendações do primeiro parecer foram atendidas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O estudo é relevante para a área de reabilitação de crianças com mielomeningocele. Não foi identificada restrição de cunho ético. As recomendações do primeiro parecer foram atendidas. Concluiu pela aprovação do projeto.

ORIENTAÇÕES DO CEP – APS PARA CONDUÇÃO E ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-APS recomenda aos Pesquisadores:

1. NOTIFICAR INÍCIO DA PESQUISA por meio de notificação administrativa na Plataforma Brasil;
2. NOTIFICAR INTERRUÇÃO DO ESTUDO na Plataforma Brasil;
3. NOTIFICAR IMEDIATAMENTE EFEITO ADVERSO relacionados à pesquisa, via notificação na Plataforma Brasil e via documental ao CEP - APS.

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
 Bairro: SMHS CEP: 70.334-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3319-1494 E-mail: comitecep@pesquisa@sarah.br

**ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH**



Continuação do Parecer: 4.588.547

4. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil;
3. Apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do projeto a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final), via Plataforma Brasil;
4. Realizar a guarda do material de pesquisa (dados, TCLE, formulário, questionário, entrevistas) por 05 anos após o término da mesma;
5. NOTIFICAR O TÉRMINO DA PESQUISA via notificação administrativa na Plataforma Brasil.

MODELO DE RELATÓRIO FINAL

A) DADOS DO PROJETO

1. CAAE:
2. Pesquisador Responsável:
3. Pesquisadores Assistentes (orientador (a): se houver
4. Título do projeto:

B) DADOS DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

1. Total de sujeitos recrutados em cada local e no total:

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
 Bairro: SMHS CEP: 70.334-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3319-1494 E-mail: comiteeticipesquisa@sarah.br

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH



Continuação do Protocolo: 4.598.547

2. Total de sujeitos incluídos no estudo em cada local e no total:

3. Total de sujeitos retirados/descontinuados em cada local e no total:

4. Principais razões de retirada/descontinuação:

5. Total de sujeitos que concluíram o estudo em cada local e no total:

6. Total de eventos sérios ocorridos em cada local e no total:

7. Condutas adotadas em relação aos eventos adversos graves:

8. Houve pedido de indenização por danos causados por este estudo por algum dos participantes?
(Se sim, favor descrever a ocorrência, ressaltando o motivo que a impulsionou e a conduta tomada.)

C) RESULTADOS OBTIDOS

(Descreva resumidamente os resultados e os benefícios resultantes da pesquisa. Se necessário, anexar tabelas, quadros, figuras ou gráficos, para melhor entendimento dos resultados obtidos.)

D) DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Ocorreu a divulgação dos resultados para a instituição na qual os dados foram coletados?

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 48 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
Bairro: SMHS CEP: 70.334-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3319-1404 E-mail: comiteetico@pesquisa@sarah.br

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH



Continuação do Parecer: 4.588.547

- () Sim. Qual a forma?
() Não. Especificar o motivo:

A pesquisa gerou apresentação de trabalhos? Publicações?

- () Sim. Qual a forma?
() Não. Especificar o motivo:

E) Ocorreu a divulgação dos resultados para a Instituição no qual os dados foram coletados?

E) DIFICULDADES ENCONTRADAS

(Relatar as dificuldades encontradas na condução da pesquisa.)

F) SUGESTÕES

Apontar sugestões de medidas que poderiam ser adotadas no âmbito da Instituição, com vistas a dinamizar as atividades de pesquisa e as atividades do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Associação das Pioneiras Sociais.

Cidade (Estado) _____ de _____ de 20____.

Assinatura do Pesquisador Responsável

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
Bairro: SMHS CEP: 70.334-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3319-1494 E-mail: comiteeticapesquisa@sarah.br

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH



Continuação do Parecer: 4.588.547

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP - APS de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se a favor da situação "APROVADO" do projeto de pesquisa proposto, devendo o pesquisador realizar as adequações propostas.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	CARTA_RESPOSTA.docx	10/03/2021 14:43:24	Maria do Carmo Feliosa dos Santos	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1688806.pdf	09/03/2021 20:56:41		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa_MMC_Sarah_modificado2.pdf	09/03/2021 20:51:43	Fernanda Marinho de Lima	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado.pdf	09/03/2021 20:51:01	Fernanda Marinho de Lima	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_assinada.pdf	09/03/2021 20:46:44	Fernanda Marinho de Lima	Aceito
Outros	CARTA_AO_COMITE_DE_ETICA_EM_PESQUISA.pdf	19/02/2021 22:06:38	Fernanda Marinho de Lima	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

BRASILIA, 13 de Março de 2021

Assinado por:
Valéria Baldaccin
(Coordenador(a))

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
Bairro: SMHS CEP: 70.334-900
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3319-1494 E-mail: comitecep@pesquisa@sarah.br

ANEXO B - Carta de aprovação do Comitê de Ética emenda

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do Impacto do reparo Intrauterino da mielomeningocele na função do trato urinário.

Pesquisador: Fernanda Marinho de Lima

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 42564621.5.0000.0022

Instituição Proponente: ASSOCIACAO DAS PIONEIRAS SOCIAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.769.056

Apresentação do Projeto:

Mielomeningocele (MMC) é um defeito congênito do sistema nervoso central causado por falha primária de fechamento do tubo neural durante o período embriológico. A lesão é caracterizada por protrusão das meninges e da medula espinhal através de um defeito de fusão na linha média do tubo neural caudal, formando um saco contendo líquido cefalorraquidiano com tecido neural malformado e displásico no centro. A MMC afeta aproximadamente 5/10.000 nascimentos na Europa e 3/10.000 nos Estados Unidos. No Brasil, em São Paulo aferiu-se a taxa de 3,7/10.000 nascidos vivos, após a fortificação de farinhas com ácido fólico. Quase todos os indivíduos com MMC desenvolvem bexiga neurogênica. O tratamento da MMC consiste no fechamento cirúrgico do canal vertebral e cuidados de suporte clínico e de reabilitação ao longo da vida. A abordagem cirúrgica pode ocorrer no período pré-natal (cirurgia fetal) ou logo após o nascimento da criança. Embora a maioria das crianças com MMC nasça com um trato urinário superior normal, a bexiga neurogênica pode resultar em um alto risco de desenvolvimento de refluxo vesicoureteral (RVU) e formação de cicatrizes renais na primeira infância. Estudos que abordem as complicações referentes à bexiga neurogênica em crianças com MMC, comparando as diferenças entre as abordagens cirúrgicas pré e pós natal são raros, e têm grande importância no processo de desenvolvimento destas crianças.

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
Bairro: SMHS **CEP:** 70.334-000
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3319-1494 **E-mail:** comiteeticapesquisa@sarah.br

**ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH**



Continuação do Parecer: 4.709.050

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Não há diferença na gravidade dos parâmetros de função do trato urinário em crianças brasileiras com MMC que sofreram reparo cirúrgico Intrauterino em relação aquelas que sofreram reparo cirúrgico pós-natal.

Objetivo Primário:

- Avaliar a função do trato urinário em crianças brasileiras com mielomeningocele que sofreram reparo cirúrgico Intrauterino.

Objetivo Secundário:

Estimar o impacto da correção intraútero da MMC em relação:

- à necessidade de CVIL regular.
- ao uso de medicação anticolinérgica para tratamento da bexiga neurogênica.
- a frequência de bacteriúria assintomática e Infecção urinária sintomática.
- a frequência de hidronefrose e RVU.
- aos parâmetros urodinâmicos, especificamente a capacidade e complacência vesical, a atividade do detrusor (hiperatividade/hipoatividade) e a presença de dissinergismo vesico-esfíncteriano.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pacientes e seus familiares não sofrerão intervenções além daquelas estritamente realizadas de acordo com a necessidade clínica individual de cada paciente, ou seja, todos os comparecimentos, exames e condutas farão parte do acompanhamento regular das crianças com MMC. Os dados serão coletados diretamente dos prontuários. O risco de violação de confidencialidade das informações é mínimo, e será mitigado pelo cuidado dos pesquisadores.

Benefícios:

Os resultados desta pesquisa servirão para comparação dos parâmetros clínicos, de imagem e urodinâmicos entre crianças com mielomeningocele e bexiga neurogênica com reparo intrauterino e pós natal, o que pode auxiliar pesquisadores, profissionais de saúde e familiares de crianças com mielomeningocele, na compreensão dos reais benefícios da realização do reparo intrauterino.


Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo descritivo e comparativo do impacto da correção intraútero da MMC.

Critério de Inclusão:

Diagnóstico de MMC; Idade entre 0 a 36 meses; Acompanhamento no Centro Internacional SARAH de Neuroreabilitação e Neurociências, no SARAH Brasília e no Centro Internacional de

Endereço: SMHS Quadra 901 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
 Bairro: SMHS CEP: 70.334-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (51)3310-1404 E-mail: comitee@pesquisa@sarah.br

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH 

Continuação do Parecer: 4.709.056

Pesquisadores:


1. NOTIFICAR INÍCIO DA PESQUISA por meio de notificação administrativa na Plataforma Brasil;
2. NOTIFICAR INTERRUÇÃO DO ESTUDO na Plataforma Brasil;
3. NOTIFICAR IMEDIATAMENTE EFEITO ADVERSO relacionados a pesquisa, via notificação na Plataforma Brasil e via documental ao CEP - APS.
4. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil;
3. Apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do projeto a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final), via Plataforma Brasil;
4. Realizar a guarda do material de pesquisa (dados, TCLE, formulário, questionário, entrevistas) por 05 anos após o término da mesma;
5. NOTIFICAR O TÉRMINO DA PESQUISA via notificação administrativa na Plataforma Brasil.

MODELO DE RELATÓRIO FINAL

A) DADOS DO PROJETO

1. CAAE:
2. Pesquisador Responsável:

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
 Bairro: SMHS CEP: 70.334-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3319-1404 E-mail: comiteeticapesquisa@sarah.br

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH 

Continuação do Parecer: 4.769.056

3. Pesquisadores Assistentes (orientador (a): se houver

4. Título do projeto:

B) DADOS DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

1. Total de sujeitos recrutados em cada local e no total:

2. Total de sujeitos incluídos no estudo em cada local e no total:

3. Total de sujeitos retirados/descontinuados em cada local e no total:

4. Principais razões de retirada/descontinuação:


5. Total de sujeitos que concluíram o estudo em cada local e no total:

6. Total de eventos sérios ocorridos em cada local e no total:

7. Condutas adotadas em relação aos eventos adversos graves:

8. Houve pedido de indenização por danos causados por este estudo por algum dos participantes?
(Se sim, favor descrever a ocorrência, ressaltando o motivo que a impulsionou e a conduta tomada.)

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
Bairro: SMHS CEP: 70.334-000
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3319-1404 E-mail: comiteedopesquisa@sarah.br

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH 

Continuação do Formulário: 4.709.056

C) RESULTADOS OBTIDOS

(Descreva resumidamente os resultados e os benefícios resultantes da pesquisa. Se necessário, anexar tabelas, quadros, figuras ou gráficos, para melhor entendimento dos resultados obtidos.)

D) DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Ocorreu a divulgação dos resultados para a Instituição na qual os dados foram coletados?

- () Sim. Qual a forma?
() Não. Especificar o motivo:

A pesquisa gerou apresentação de trabalhos? Publicações?

- () Sim. Qual a forma?
() Não. Especificar o motivo:

E) Ocorreu a divulgação dos resultados para a Instituição no qual os dados foram coletados?

E) DIFICULDADES ENCONTRADAS

(Relatar as dificuldades encontradas na condução da pesquisa.)

F) SUGESTÕES

Apontar sugestões de medidas que poderiam ser adotadas no âmbito da Instituição, com vistas a dinamizar as atividades de pesquisa e as atividades do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Associação das Pioneiras Sociais.

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
Bairro: SMHS CEP: 70.334-900
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3319-1494 E-mail: comiteetopesquisa@sarah.br

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH



Continuação do Parecer: 4.709.056

Cidade (Estado) _____ de _____ de 20__.

Assinatura do Pesquisador Responsável

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP - APS de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se a favor da situação "APROVADO" para o projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1765781_E1.pdf	31/05/2021 11:31:52		Aceito
Outros	CARTA_de_EMENDA.docx	31/05/2021 11:27:18	Fernanda Marinho de Lima	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_plataforma_Brasil.pdf	31/05/2021 11:25:25	Fernanda Marinho de Lima	Aceito
Outros	CARTA_AO_COMITE_DE_ETICA_EM_PESQUISA2.pdf	31/05/2021 11:24:29	Fernanda Marinho de Lima	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de Pesquisa MMC Sarah plataforma_Brasil_modificado.pdf	30/05/2021 14:37:26	Fernanda Marinho de Lima	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.docx	10/03/2021 14:43:24	Maria do Carmo Feltosa dos Santos	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE_modificado.pdf	09/03/2021	Fernanda Marinho	Aceito

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
 Bairro: SMHS CEP: 70.334-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3316-1404 E-mail: comitecapesquisa@sarah.br

ASSOCIAÇÃO DAS PIONEIRAS
SOCIAIS-DF/ REDE SARAH



Continuação do Parecer: 4.709.050

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_modificado.pdf	20:51:01	de Lima	Aceito
Outros	CARTA_AO_COMITE_DE_ETICA_EM_PESQUISA.pdf	19/02/2021 22:06:38	Fernanda Marinho de Lima	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 11 de Junho de 2021

Assinado por:
Valéria Baldassini
(Coordenador(a))

Endereço: SMHS Quadra 301 Bloco B nº 45 Entrada A Edifício Pioneiras Sociais - Terceiro Andar
Bairro: SMHS CEP: 70.334-000
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3319-1494 E-mail: comiteeticapesquisa@sarah.br