



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**FATORES QUE INTERFEREM NA EVOLUÇÃO UROLÓGICA DE
PACIENTES COM DISFUNÇÃO NEUROGÊNICA DO TRATO URINÁRIO
INFERIOR CAUSADA PELA SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**

GLAURA NÍSYA DE OLIVEIRA CRUZ

**Rio de Janeiro
Março 2022**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**FATORES QUE INTERFEREM NA EVOLUÇÃO UROLÓGICA DE
PACIENTES COM DISFUNÇÃO NEUROGÊNICA DO TRATO URINÁRIO
INFERIOR CAUSADA PELA SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**

GLAURA NÍSYA DE OLIVEIRA CRUZ

Tese apresentada à Pós-graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientadora: Dra. Tânia Regina Dias Saad Salles
Coorientadora: Dra. Lucia Maria Costa Monteiro

**Rio de Janeiro
Março 2022**

CIP - Catalogação na Publicação

CRUZ, GLAURA NÍSYA DE OLIVEIRA.

FATORES QUE INTERFEREM NA EVOLUÇÃO UROLÓGICA DE PACIENTES COM DISFUNÇÃO NEUROGÊNICA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR CAUSADA PELA SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS / GLAURA NÍSYA DE OLIVEIRA CRUZ. - Rio de Janeiro, 2022.

127 f.; il.

Tese (Doutorado Acadêmico em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2022.

Orientadora: TÂNIA REGINA DIAS SAAD SALLES.

Co-orientadora: LUCIA MARIA COSTA MONTEIRO.

Bibliografia: f. 100-111

1. INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO. 2. MICROCEFALIA. 3. SISTEMA NERVOSO CENTRAL. 4. SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS. 5. DISFUNÇÃO NEUROGÊNICA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR. I. Título.

Às minhas filhas **Joana e Adriana** e à minha neta, **Sophie Maria**,
que me inspiraram nesta busca.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Francisco (*in memoriam*) e Ruth (*in memoriam*), exemplos de integridade moral, meu referencial;

Aos meus irmãos Flávio Augusto e Francisco André (*in memoriam*) companheiros em todos os momentos;

À minha orientadora Profa. Dra. Tânia Regina Dias Saad Salles, pela firmeza e competência na orientação deste estudo além de apoio incentivo e amizade;

À minha orientadora Profa. Dra. Lucia Maria Costa Monteiro, pela firmeza e competência na orientação deste estudo além de apoio incentivo e amizade desde o mestrado;

Ao Prof. Saint Clair dos Santos Gomes pela disponibilidade que compartilhou comigo seu conhecimento e seu tempo na realização da análise estatística deste estudo;

À equipe de trabalho do Setor de Urodinâmica do IFF, Dra. Juliana Marin Fontes às enfermeiras Grace Araújo e Lilian Cagliary além das técnicas Raquel Galvão Pereira e Ana Cristina Ferreira (aposentada) por me auxiliarem na busca pelos pacientes e na realização dos Exames de Urodinâmica, fundamental para o estudo;

À bolsista de iniciação científica Julia Costa Oliveira pela ajuda em monitorar os resultados das culturas de urina das crianças no laboratório;

Ao grupo de pesquisadores da Coorte de Zika do IFF que ajudaram direta ou indiretamente, para a realização deste estudo em especial à Jocieli Malacarne na busca e agendamento de pacientes para o ambulatório de Urodinâmica;

À Ana Maria Rafalski Silva funcionária do Serviço de Neurologia do IFF que muito ajudou para este estudo na busca do prontuário neurológico e banco de dados da neurologia por sua gentileza e eficiência;

Aos funcionários da radiologia, laboratório, marcação de consulta que ajudaram direta ou indiretamente, para a realização deste estudo;

Às funcionárias da secretaria da Pós-graduação IFF em especial à Cecilia Mallet por sua gentileza e presteza em auxiliar os alunos;

Aos meus colegas e amigos do curso da pós-graduação pela troca de conhecimentos e incentivo constante;

A todos os professores do curso da pós-graduação do IFF em especial às Professoras Martha Moreira e Adriana Rocha e ao Prof. Zilton Vasconcelos por me mostrarem novas perspectivas;

Aos meus amigos que sempre me apoiaram e incentivaram na realização deste trabalho;

Aos pacientes e suas famílias, constante fonte de aprendizado, pela confiança que me foi depositada. Aqui todo o meu respeito.

“Seja qual for o seu sonho, comece. Ousadia tem genialidade, poder e magia”.

Goethe.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 TC de Crânio na SCZV.....	24
Figura 2 Reconstrução tridimensional da TC de crânio	25
Figura 3 Estudo Urodinâmico normal.....	29
Figura 4 Estudo Urodinâmico de uma criança com SCZV.....	29
Figura 5 Fase de enchimento vesical.....	39
Figura 6 Fase de esvaziamento vesical.....	40
Figura 7 Figura adaptada de artigo- “ <i>Les troubles vésicosphinctériens après un accident vasculaire cerebral. Bladder and bowel disorders after stroke</i> ”	42
Figura 8 Ultrassonografia colo vesical e reto.....	61
Figura 9 Escala de Bristol.....	62
Tabela 1: Perfil Não urológico dos pacientes acompanhados.....	75
Tabela 2a: Perfil urológico dos pacientes acompanhados.....	78
Tabela 2b: Perfil urológico dos pacientes acompanhados após o tratamento.....	79
Tabela 3: Evolução urológica dos pacientes.....	80
Tabela 4: Perfil urológico dos pacientes de acordo com a melhora evolutiva.....	87
Tabela 5: Avaliação de melhora dos parâmetros urológicos por grupos.....	88
Tabela 6: Comparação entre os Grupos A e B com as possíveis variáveis de Interferência.....	90
Gráfico 1- Parâmetros Urodinâmicos de risco pré e pós-tratamento.....	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP - Academia Americana de Pediatria
ACh - Acetilcolina
AMC - Artrogripose Múltipla Congênita
BBD - “*Bowel and bladder dysfunction*”
BN - Bexiga Neurogênica
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
CIL - Cateterismo Intermitente limpo
CV - Capacidade Vesical
CVM - Capacidade vesical máxima
DIP - Doenças Infecto Parasitárias
DMSA- Cintigrafia renal com dimercapto-succínico marcado com tecnécio
DNPM – Desenvolvimento Neuropsicomotor
DNTUI - Disfunção Neurogênica do trato urinário inferior
DTPA - Cintigrafia renal com dimercapto-succínico marcado com tecnécio
DVP - Derivação Ventrículo Peritoneal
E. Coli - Escherichia Coli
EAS - Elementos Anormais e Sedimento
ECNP - Encefalopatia Crônica Não Progressiva
EEG – Eletroencefalograma
ESPII - Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional
ESPIN - Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz
GTT – Gastrostomia
ICCS - “*International Children’s Continence Society*”
ICS - “*International Continence Society*”
IFF - Instituto Fernandes Figueira
IgA - Imunoglobulina A
ITU - Infecção do Trato Urinário
LUTD - “*Lower urinary tract dysfunction*”
MMC - Mielomeningocele
MS - Ministério da Saúde
NICE - “*National Institute for Health and Clinical Excellence*”
NLUTD - “*Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction*”
OMS - Organização Mundial da Saúde
PA - Pressão Arterial
PAG - Substância Cinzenta Periaquedutal
PC - Perímetro Cefálico
PCC - Centro Pontino da Continência
PMC - Centro Miccional Pontino
PSP - Punção Supra Púbrica

PVM - Pressão Vesical máxima
RM – Ressonância magnética
RN - Recém-Nascido
RPM - Resíduo pós-miccional
RT-PCR - *“Real-Time Polymerase Chain Reaction”*
RVU - Refluxo Vésico Ureteral
SCZV - Síndrome Congênita do Zika Vírus
SNC - Sistema Nervoso Central
TC - Tomografia Computadorizada
TUI - Trato Urinário Inferior
UCM - Uretrocistografia miccional
URC - Urocultura
US – Ultrassonografia
USTF - Ultrassonografia Transfontanela
VEEG - Vídeoeletroencefalograma
ZIKV - Zika Vírus

RESUMO

Introdução: A disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI) é uma seqüela urológica da Síndrome Congênita do Zika vírus⁶ (SCZV). Apesar de os pacientes com SCZV e DNTUI receberem o mesmo tratamento, tem-se observado evolução diferente.

Objetivo: Avaliar a existência de fatores de interferência para a resposta ao tratamento urológico nas crianças portadoras de SCZV, especificamente: (1) Identificar seu perfil sociodemográfico, clínico, neurológico e urológico; (2) Avaliar o efeito do tratamento nas variáveis de risco urológico e (3) Avaliar o efeito dos fatores sociodemográficos, clínicos e neurológicos na resposta ao tratamento urológico destes pacientes.

Metodologia: Estudo transversal incluindo crianças assistidas na coorte institucional do IFF com SCZV e DNTUI, tratadas nos ambulatórios de Urodinâmica e Neurologia entre 2015 e 2021 e com duas avaliações urodinâmicas realizadas. Variáveis sociodemográficas, clínicas, neurológicas e urológicas foram coletadas através de ficha própria. O primeiro e o segundo exame de urodinâmica foram comparados para avaliar a evolução, após a intervenção terapêutica. Com a finalidade de avaliar fatores de interferência para a resposta ao tratamento urológico, as crianças foram separadas em dois grupos - as que apresentaram alguma melhora urodinâmica e as que não, correlacionando as variáveis com a resposta ao tratamento. Analisou-se as variáveis categóricas pela frequência de ocorrência e as numéricas pela média e desvio padrão, comparando os grupos pelo *chi-square test*.

Resultados: Foram incluídas 50 crianças, 50% do sexo feminino e 54% acima de 12 meses de idade; 70% tiveram exposição vertical ao vírus no primeiro trimestre da gestação, 62% com microcefalia grave e a maioria com dilatação ventricular, síndrome cortical e epiléptica, todas com DNTUI, 74% com perfil urológico de risco para trato urinário superior. No parto, 86% das mães tinham entre 18 e 36 anos de idade e menos de oito anos de estudo. Entre as 50 crianças, 41 apresentaram alguma melhora urodinâmica pós-tratamento, com redução significativa da pressão vesical máxima ($p=0.001$) e aumento significativo da capacidade vesical máxima ($p=0.001$) e da complacência vesical ($p=0.000$). Não se observou significância estatística que confirmasse a interferência dos fatores analisados no tratamento urológico.

Conclusão: O estudo confirmou a significativa melhora dos padrões urodinâmicos observada nos exames de controle, reafirmando a importância de investigar a seqüela urológica nestas crianças.

Palavras-chave: Síndrome Congênita do Zika Vírus; Disfunção Neurogênica do Trato Urinário Inferior; Infecção do Trato Urinário; Sistema Nervoso Central

ABSTRACT

Introduction: Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction (NLUTD) is a urological sequel of Congenital Zika Syndrome⁶ (CZS). Although these patients received the same treatment, they did not respond in the same way. **Objective:** To evaluate the presence of interference factors in the response to the urological treatment in children with CZS, specifically: (1) To identify their sociodemographic, clinical, neurological and urological profile; (2) To evaluate the effect of treatment on the urological risk variables and (3) To evaluate the effect of sociodemographic, clinical and neurological factors on the response to their urological treatment. **Methodology:** Cross-sectional study including children assisted in the institutional cohort of IFF with CZS and NLUTD, treated in the Urodynamic and in the Neurology outpatient clinics between 2015 and 2021, who have performed two urodynamic evaluations. Sociodemographic, clinical, neurological, and urological variables were collected through a specific research form. The first and second urodynamics exams were compared to evaluate urological response after the therapeutic intervention. To evaluate the presence of interference factors on urological treatment, the children were separated into two groups - those that presented any urodynamic improvement and those that did not, correlating the variables with the response to treatment. Categorical variables were analyzed by frequency of occurrence and numerical variables by mean and standard deviation, comparing the groups by chi-square test.

Results: Fifty children were included, 50% female and 54% older than 12 months of age; 70% were vertically exposed to the virus during in the first trimester of pregnancy, 62% developed severe microcephaly and the majority also presented ventricular dilation, and cortical and epileptic syndrome. All presented DNTUI, 74% with an urological risk profile to the upper urinary tract. At birth, 86% of the mothers were between 18 and 36 years of age and had completed less than eight years of schooling. Among the 50 children, 41 presented some post-treatment urodynamic improvements, including a significant reduction in the maximum bladder pressure ($p=0.001$) and a significant increase in the maximum bladder capacity ($p=0.001$) and bladder compliance ($p=0.000$). There was no statistical significance that confirmed the interference of the factors in the urological treatment.

Conclusion: The study confirmed the significant improvement in urodynamic patterns, when compared the first with the control exams, reaffirming the importance of investigating urological sequelae in these children.

Keywords: Congenital Zika Syndrome; Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction; Urinary Tract Infection; Central Nervous System

SUMÁRIO

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO.....	14
CAPÍTULO II - REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
II.1 HISTÓRIA DO ZIKA VÍRUS 1947-2015	16
II. 2 O ZIKA VÍRUS NO BRASIL E A NOVA SÍNDROME.....	17
II.3 ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS ENCONTRADAS NAS CRIANÇAS PORTADORAS DE SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS	21
II.4 ALTERAÇÕES UROLÓGICAS ENCONTRADAS NAS CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS.....	27
II.5 O SISTEMA URINÁRIO NORMAL	31
II.5.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA RENAL	32
II.5.2 ANATOMIA E FISIOLOGIA DA BEXIGA	33
II.5.3 TRANSPORTE DA URINA A PARTIR DOS RINS, PARA OS URETERES E BEXIGA.....	34
II.5.4 ESVAZIAMENTO VESICAL	35
II.5.5 ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS.....	36
II 5.5.1 FASE DE ARMAZENAMENTO VESICAL.....	37
II.5.5.2 FASE DE ESVAZIAMENTO VESICAL.....	39
II.6 O SISTEMA NERVOSO CENTRAL E O CONTROLE DA MICÇÃO	41
II.7 DISFUNÇÃO NEUROGÊNICA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR.....	43

II.7.1. DIAGNÓSTICO DA DISFUNÇÃO NEUROGÊNICA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR	44
II.7.2. TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO NEUROGÊNICA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR	46
II.8. INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO	48
II.8.1 INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO EM PEDIATRIA	48
II.8.2 INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO NA DISFUNÇÃO NEUROGÊNICA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR	54
II.8.3 INVESTIGAÇÃO POR IMAGEM DO TRATO URINÁRIO.....	56
II. 9 A CONSTIPAÇÃO INTESTINAL	60
CAPÍTULO III	62
III.1 JUSTIFICATIVA	62
III.2 HIPÓTESE.....	63
III.3 OBJETIVOS.....	63
III.3.1 OBJETIVO GERAL.....	63
III.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	63
CAPÍTULO IV - METODOLOGIA.....	64
IV.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	64
IV.2 COLETA DE DADOS DO AMBULATÓRIO	65
VI .2.1 VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS.....	66
IV.2.2 VARIÁVEIS UROLÓGICAS	68

IV.3 CRITÉRIOS DE ANÁLISE	71
IV.4 ARMAZENAMENTO E ANÁLISE DE DADOS	72
IV.5 QUESTÕES ÉTICAS	72
CAPÍTULO VI -CONCLUSÃO.....	98
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
APÊNDICE I- FICHA DE COLETA DE DADOS- PRIMEIRA VEZ	112
APÊNDICE II- FICHA DE COLETA DE DADOS- SEGUIMENTO	116
ANEXO I- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	118
ANEXO II -PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	122
ANEXO III- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-EMENDA.	125

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

A Síndrome Congênita associada ao Zika Vírus (SCZV) foi reconhecida pela primeira vez no Brasil em 2015¹ e rapidamente comprovou-se seus efeitos teratogênicos sobre os recém-nascidos de mães acometidas pelo vírus na gestação^{2,3,4}. Entre as inúmeras sequelas que vêm sendo encontradas nos pacientes com SCZV incluem-se algumas alterações urológicas^{5,6,7,8,9,10}. Nosso grupo foi pioneiro na confirmação da existência de disfunção neurogênica do trato urinário inferior em crianças com SCZV e comprometimento neurológico⁵. Estas crianças vêm sendo assistidas no setor de urodinâmica pediátrica do Instituto Fernandes Figueira (IFF) e fazem parte da coorte institucional da SCZV. O setor de urodinâmica pediátrica do IFF/Fiocruz-RJ, foi criado em 1995 e é especializado no diagnóstico e tratamento das disfunções do trato urinário inferior principalmente de origem neurogênica.

O acompanhamento urológico vem sendo realizado segundo o protocolo do setor, onde o tratamento de pacientes com disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI) é baseado no risco urodinâmico e visa melhorar os fatores que podem comprometer o trato urinário superior, especificamente a pressão vesical aumentada, a complacência vesical e a capacidade vesical diminuídas, a presença de infecção urinária de repetição, o resíduo pós miccional além da constipação intestinal¹¹. No acompanhamento evolutivo, observou-se que a maioria das crianças com DNTUI e SCZV apresentou melhora clínica, após o início do tratamento, mas nem todas na mesma intensidade.

Na evolução clínica e na avaliação do segundo exame de urodinâmica, constatou-se que houve uma rápida resposta ao tratamento em um grupo de crianças, mas o mesmo não se deu em outro segmento, apesar de os pacientes serem teoricamente semelhantes e

terem recebido o mesmo tratamento, embora com falha de adesão de algumas famílias, dados publicados por nosso grupo em 2021¹². O fato de ser uma doença nova, com evolução distinta, do que estamos acostumados a acompanhar, em outros pacientes com DNTUI de origem congênita, nos fez questionar a existência de outros fatores que pudessem interferir nesta evolução. Este projeto de tese foi desenvolvido para responder a esta dúvida e inclui um referencial teórico atualizado sobre a síndrome, o sistema urinário e o diagnóstico e tratamento da DNTUI em pediatria, além das principais características do envolvimento neurológico destas crianças.

O ambulatório de Disfunção Miccional do IFF foi iniciado pela Professora Dra. Lucia Costa Monteiro em 1995 e atende crianças e adolescentes portadores de disfunção do trato urinário inferior de origem neurogênica e não neurogênica. Hoje dispõe de um banco de dados com mais de 600 crianças cadastradas portadoras de bexiga neurogênica/DNTUI.

Vendo de perto o que podemos oferecer às crianças com disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI), e sobretudo, como podemos ajudar instruindo familiares e colegas pediatras na prevenção da doença renal, destas crianças, associado a ocorrência da epidemia do Zika vírus e a presença de DNTUI nas crianças com Síndrome Congênita do Zika vírus surgiu a vontade de realizar este estudo, objetivando avaliar a resposta ao tratamento instituído e a existência de fatores de interferência nos grupos de crianças com SCZV e DNTUI com alguma melhora e sem melhora urológica.

CAPÍTULO II - REFERENCIAL TEÓRICO

II.1 HISTÓRIA DO ZIKA VÍRUS 1947-2015

O vírus Zika, um Flavivírus da família *Flaviridae*, foi isolado em 1947, do sangue de macaco Rhesus na floresta tropical Zika, situada nas proximidades de Entebbe, Uganda, continente Africano. Nos anos 60, esse arbovírus foi isolado no mosquito *Aedes aegypti*, quando foram relatados episódios esporádicos da virose em humanos, mas aparentemente sem gravidade. Na segunda metade do século XX, o Zika vírus migrou da África para o sudeste da Ásia, sofrendo uma mutação, confirmada por estudos em biologia molecular que revelaram a diferença entre as cepas. Virologistas sinalizaram que a cepa Africana parecia ser mais letal para fetos, porque induzia mais ao aborto espontâneo, do que a cepa Asiática, a que infectou o Brasil; esta cepa promove mais anomalias fetais¹³. A primeira epidemia foi relatada em 2007 na República da Micronésia, como uma síndrome febril exantemática de intensidade leve¹⁴. Em seguida, casos foram descritos na região do Pacífico, sendo que na Polinésia Francesa estudos retrospectivos observaram o aumento da incidência da síndrome de Guillain-Barré, associada à infecção pelo Zika vírus, onde teria ocorrido a notificação dos primeiros casos de transmissão perinatal da doença¹⁵. Cientistas que estudaram a epidemia de Zika na Polinésia Francesa propuseram, no início de 2015, que a transmissão sexual poderia ter contribuído para a rápida disseminação da doença¹³. Em março de 2015 pesquisadores do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia informaram à imprensa a identificação do Vírus Zika pela técnica de “*Real-Time Polymerase Chain Reaction*” ou RT-PCR. Em maio do mesmo ano, o Ministério da Saúde validou a metodologia utilizada e registrou a até então “doença misteriosa” que causava muito prurido, vermelhidão e febre baixa como Zika¹⁶.

II. 2 O ZIKA VÍRUS NO BRASIL E A NOVA SÍNDROME

Tratava-se, a princípio, de mais um vírus circulante, em 2015 no Nordeste brasileiro. O Zika vírus foi considerado inicialmente como o mais inocente do grupo dos flavivírus que inclui o vírus da febre amarela, o vírus da dengue, o vírus da febre do Nilo Ocidental, o vírus da encefalite Japonesa e o da encefalite de Saint Louis, transmitidos pelo mosquito *Aedes aegypti*, tido como um mosquito doméstico¹³.

Em outubro do mesmo ano, médicos de Pernambuco alertaram às autoridades sobre o aumento da ocorrência de microcefalia com alterações radiológicas particulares, diferentes das encontradas em outras síndromes congênitas¹⁷.

Em novembro de 2015, com o progressivo aumento de casos de microcefalia em curto período registrado pela Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco e revalidado pelo Ministério da Saúde, foi declarado o Estado de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN)¹⁸ e Instituições envolvidas elaboraram um Protocolo com orientações para a atenção à saúde das mulheres e assistência em casos de microcefalia¹.

Os primeiros artigos foram publicados, chamando a atenção dos gestores e profissionais de saúde para a nova doença. Melo et al 2016¹⁹, examinaram duas gestantes no Estado da Paraíba cujos fetos foram diagnosticados com microcefalia intraútero. Ambas haviam apresentado sintomas relacionados à infecção por Zika Vírus; o exame de sangue das duas pacientes foi negativo para o vírus Zika, porém a análise do líquido amniótico confirmou a transmissão intrauterina, também denominada de transmissão vertical do vírus. Esta análise foi feita por RT-PCR, na Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro e foi positiva para o Zika vírus, em ambas as pacientes. A análise do sequenciamento genético do vírus em ambos os casos, identificou o genótipo de origem asiática.

Estudos subsequentes constataram que a infecção pelo Zika vírus não era responsável apenas por microcefalia, mas por uma doença infecciosa ligada a malformações congênitas em seres humanos. Este fato criou alarme global, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a decretar Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) em fevereiro de 2016²⁰. A resposta brasileira foi rápida e efetiva e conseguiu conter a emergência. A ESPII foi encerrada em novembro de 2016 e a ESPIN em maio de 2017¹⁸.

Em 2016, com base em estudos epidemiológicos associados a achados clínicos, é consolidada a evidência etiológica de que o Zika vírus (ZIKV) é capaz de provocar defeito congênito para além dos inicialmente descritos. Além do envolvimento do sistema nervoso central (SNC) com microcefalia e calcificações cerebrais, foram observadas anomalias estruturais, lesões oculares características e graus variados de alterações neurológicas funcionais como hiperexcitabilidade e hipertonia, ou seja, outras alterações teratogênicas nos fetos, embriões e recém-nascidos, sendo consagrada pela literatura, a Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZV)^{2,21} em inglês “*Congenital Zika Syndrome*”²². Segundo Moore et al 2017²³, alguns componentes da SCZV são compartilhados com outras síndromes congênitas, porém existem cinco características exclusivas da SCZV que seriam: a microcefalia grave com crânio colapsado; córtex cerebral adelgado com calcificações subcorticais; cicatriz macular e manchas pigmentares focais; contraturas congênitas e alterações compatíveis com envolvimento extrapiramidal. As alterações encontradas no SNC de crianças com SCZV variam conforme a idade gestacional à exposição ao vírus. Embora relatos de fetos infectados no primeiro trimestre demonstrem achados sugestivos de mudança patológica durante a embriogênese, foram observadas anormalidades do SNC em fetos infectados até 39 semanas de gestação, demonstrando o tropismo viral do SNC²⁴.

Segundo o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde (MS)¹⁸, que avaliou os casos entre as semanas epidemiológicas 45/2015 e 40/2019 (08/11/2015 a 05/10/2019), 18.282 casos suspeitos de alterações do crescimento e desenvolvimento foram notificados como provavelmente relacionadas à infecção pelo Zika vírus. Destes, 2969 casos foram confirmados. Considerando apenas os casos confirmados, a grande maioria (78,3%) foi representada por recém-nascidos com microcefalia, seguida por crianças com microcefalia e/ou alterações do SNC (14,9%), fetos (2,8%), natimortos (2%) e abortos espontâneos (1,9%). A maioria dos casos notificados concentrou-se na região Nordeste (56,9%) do país, seguido das regiões Sudeste (26,1%) e Centro-Oeste (7,7%). Os Estados com maior número de casos notificados foram Pernambuco (16,2%), Bahia (14,9%), São Paulo (10,3%), Rio de Janeiro (6,6%) e Paraíba (6,6%).

Uma importante contribuição para compreender-se a magnitude da epidemia do Zika Vírus no Brasil encontra-se no livro de Débora Diniz, onde a história é narrada a partir do Nordeste, principal foco da doença, com relatos de cientistas, clínicos e mulheres nordestinas¹⁶.

No decorrer de 2017 os relatos de Zika foram diminuindo em diversas regiões, apesar de se tornar endêmica em certas áreas tropicais como Américas do Sul e Central, Caribe e sul da Ásia. Na revisão sistemática de Amaral e colaboradores, publicada em 2021²², foram descritas as principais alterações clínicas encontradas nas crianças com exposição vertical ao Zika vírus: neurológicas, oftalmológicas, auditivas, cardiológicas, gênito urinárias e músculo esqueléticas. Vamos descrever mais sucintamente, posteriormente, as neurológicas e gênito urinárias; mas cabe aqui citarmos as principais alterações orgânicas relatadas na literatura até a presente data.

As alterações oftalmológicas incluem atrofia do nervo óptico, hipoplasia e hemorragia retiniana, dentre outras anormalidades que podem ou não estar associadas à

microcefalia. As anomalias oculares podem ser o único achado inicial em pacientes com SCZV, assim todas as crianças com possível exposição materna ao Zika vírus devem ser submetidas a exames oftalmológicos, independentemente da existência de anormalidades do sistema nervoso central²⁵. Segundo Ventura et al²⁶, o envolvimento ocular é mais comumente observado nas crianças com microcefalia no momento do nascimento cujas mães foram infectadas no primeiro trimestre da gestação.

Alterações auditivas podem ser sensorineurais, neurais, de condução, isoladas ou mistas²⁷.

Com relação às alterações cardíacas os autores não observaram anomalias específicas, mas indicam acompanhamento posterior^{28,29}.

Na avaliação do sistema músculo esquelético a artrogripose ou artrogripose múltipla congênita (AMC) é uma condição clínica caracterizada por múltiplas contraturas articulares, não progressivas, que acometem duas ou mais articulações. A etiologia não é totalmente esclarecida³⁰. Van der Linden et al³¹, relataram a associação entre a SCZV e artrogripose com detalhamento clínico e radiológico, sendo sugeridos dois mecanismos para tal manifestação na SCZV: o primeiro seria por tropismo de neurônios, com envolvimento crônico de neurônios motores periféricos e centrais, com posturas fixas no útero ou ainda por uma relação com alterações vasculares. A revisão sistemática de Amaral 2021²², cita sete artigos onde as alterações ortopédicas de artrogripose são observadas nas extremidades superiores e inferiores.

Houve em 2018, relatos de surtos do vírus Zika na Índia, Angola e França. Um fato distinto na epidemia de Zika das outras arboviroses é a possibilidade da transmissão sexual, o vírus Zika pode permanecer no sêmen de homens infectados por longos períodos. Ações ambientais são de suma importância. Sabe-se que surtos de arboviroses são cíclicos²².

Segundo Löwy 2019¹³, a epidemia de Zika pode ser vista como uma “epidemia de significação” como foi a epidemia da AIDS, porque conecta pobreza, mosquito, fertilidade e danos ao recém-nascido, exibindo grupos de crianças anteriormente “invisíveis”, como as crianças com danos neurológicos graves.

II.3 ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS ENCONTRADAS NAS CRIANÇAS PORTADORAS DE SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS

A grande preocupação da mídia com relação à teratogenicidade da infecção pelo Zika vírus se concentrou na microcefalia. No entanto, como documentado em muitos estudos de casos, há uma variedade de anormalidades cerebrais que podem ser encontradas em fetos expostos à infecção intrauterina pelo Zika vírus ⁴.

A microcefalia é uma ocorrência cujo diagnóstico é clínico, feito durante ou após o nascimento, em que se descreve uma cabeça pequena. Contudo, não significa necessariamente desenvolvimento cerebral anormal, uma vez que existem crianças com microcefalia que são saudáveis em muitos aspectos ³².

A definição correta de microcefalia, então, não seria apenas cabeça pequena, mas a circunferência occipito-frontal menor que dois desvios padrões para a mesma idade gestacional e o mesmo sexo (< -2 escores Z), e microcefalia grave, como < -3 escores Z. As ferramentas comumente, utilizadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para avaliação do perímetro cefálico (PC) são: a tabela de Fenton para recém-nascido (RN) pré-termo e para crianças a termo, os gráficos de referência InterGrowth ^{31,32}.

Em 18 de novembro de 2015, o Ministério da Saúde do Brasil definiu como portador de microcefalia o recém-nascido com idade gestacional de pelo menos 37 semanas e com circunferência da cabeça menor que 33 cm ao nascer. Além disso determinou que os casos de microcefalia seriam de notificação obrigatória. No entanto,

devido ao elevado número de casos falso positivos, esse valor de corte foi reduzido para 32 cm em 9 de dezembro de 2015¹.

Cabe ressaltar que a microcefalia é um aspecto clínico importante, mas não exclusivo da SCZV, podendo estar presente em muitas outras doenças congênitas, como as do grupo TORCHS (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, vírus herpes, sífilis) que são as principais infecções congênitas que comprometem o desenvolvimento do cérebro no útero³³. O aumento da taxa de microcefalia, associado ao surto do Zika vírus, tornou a SCZV o mais novo membro deste grupo²⁷.

Há evidências diretas de que o Zika Vírus seja capaz de infectar e causar a morte de células-tronco neurais humanas³³. Geralmente, quando a microcefalia é grave, a infecção ocorreu no primeiro trimestre gestacional²¹.

A microcefalia pode ser utilizada como um marcador ao nascimento, mas nem sempre ela está presente. Em um estudo brasileiro incluindo 13 recém-nascidos com SCZV, mas sem microcefalia, foram observadas alterações como ventriculomegalia, atrofia cerebral, calcificações subcorticais e malformações corticais com distúrbios neurológicos semelhantes aos encontrados nas crianças com microcefalia ao nascimento. Além disso, seis crianças apresentaram desproporção craniofacial; três com pele redundante no couro cabeludo ao nascer e três bebês tiveram displasia de quadril, incluindo uma criança com artrogripose³⁴.

A transmissão vertical do Zika Vírus prejudica o cérebro em desenvolvimento, interferindo na multiplicação e migração das células do SNC, acelerando a apoptose e alterando as características do SNC. A infecção durante as primeiras semanas da fase embrionária geralmente promove malformações mais graves, embora o SNC seja suscetível à infecção durante todo o período gestacional²⁷.

Diversas alterações neurológicas graves também foram confirmadas através do acompanhamento de 11 gestantes infectadas na Paraíba. Este acompanhamento se iniciou no período pré-natal e continuou com o seguimento dos recém-nascidos. Os exames dos bebês confirmaram os comprometimentos neurológicos desde microcefalia, redução do volume cerebral, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar, lisencefalia com hidrocefalia comprovados pela ultrassonografia fetal e pela ressonância magnética, além de calcificações difusas pelo parênquima subcortical e áreas talâmicas³⁵.

Saad et al²⁷ revisaram as características neurológicas encontradas em coorte de crianças com a SCZV, com o objetivo de descrever as manifestações mais comuns. Segundo os autores, os pacientes podem apresentar atraso no desenvolvimento desde os primeiros dias de vida, tais como hiperexcitabilidade e aumento do tônus muscular. A hipertonia pode ser tão intensa que permite que os pacientes estabilizem as posturas do pescoço e do tronco ainda no período de RN, sugerindo, erroneamente, que estão atingindo precocemente marcos motores quando na realidade esses pacientes apresentam lesões graves sobre o trato piramidal. Os lactentes jovens podem apresentar reflexos primitivos exacerbados, como por exemplo os reflexos de preensão palmar e plantar, o reflexo de Moro, o de busca, que desaparecem mais tardiamente do que o normal. A infecção leva à formação de cérebros pequenos com extensas modificações anatômicas, tais como córtex pouco diferenciado, poucos giros e/ou giros menores e um crânio pequeno. Como consequência disto, os marcos do desenvolvimento infantil encontram-se severamente prejudicados. Os autores descrevem ainda que com o crescimento, as funções fisiológicas do sistema nervoso não se desenvolvem de forma adequada, surgindo a hipotonia cervical e a hipertonia apendicular, com a consequente falha no alcance dos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor, como ocorre na paralisia cerebral²⁷.

Outro estudo também apresenta achados semelhantes em uma série de 23 crianças com suposta infecção pelo Zika Vírus. Os autores encontraram desproporção craniofacial, pele redundante do couro cabeludo e anormalidades na imagem cerebral, além do volume cerebral diminuído, ventriculomegalia, malformação do desenvolvimento cortical, calcificações na junção entre a substância branca sub cortical e o córtex, além do aumento da cisterna magna. Esses achados estavam presentes na ressonância magnética ou tomografia computadorizada das crianças com SCZV³⁶. As calcificações e demais alterações radiológicas (Figuras 1 e 2) citadas, são relatadas por diversos autores^{4,21,24,35,36,37}.

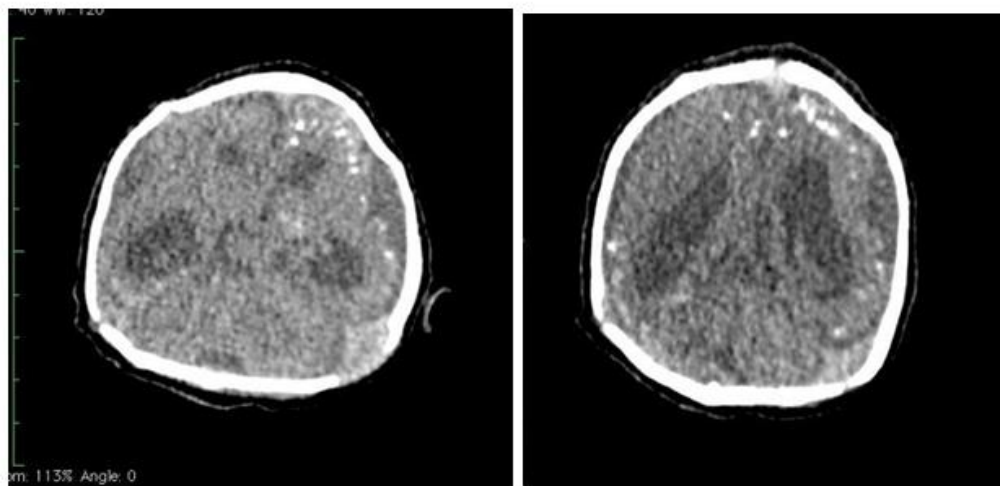


Figura 1 - TC de crânio na SCZV. Microcefalia, atrofia cortical e calcificações cerebrais
Imagens cedidas por Dra Tatiana Fazeças e Dr Heron Werner (Arquivo pessoal)

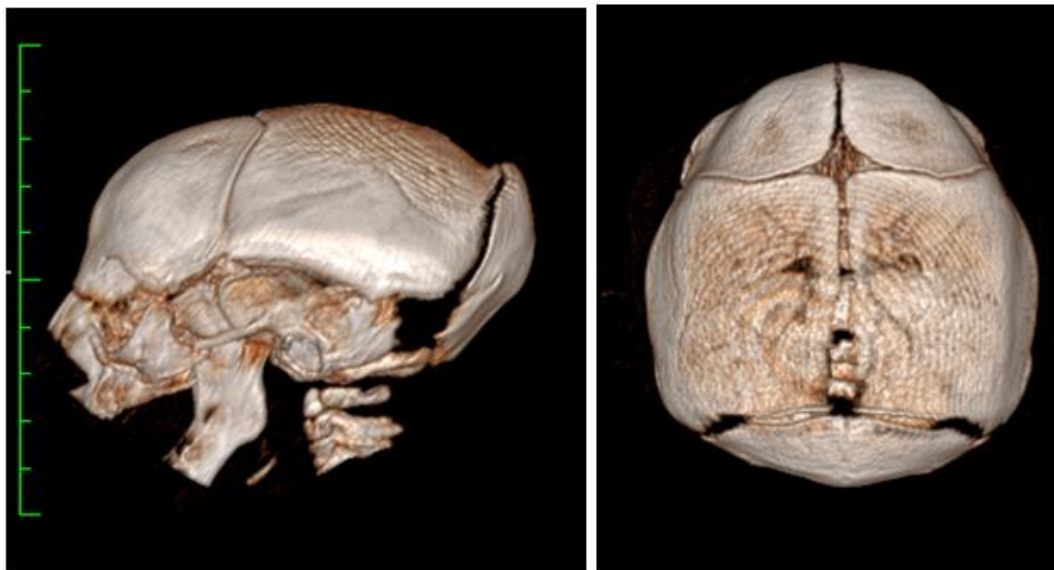


Figura 2 -Reconstrução tridimensional de TC de crânio de RN de 10 dias de vida com SCZV. Fontanela anterior pequena, fechamento prematuro das suturas, protuberância occipital. Imagens cedidas por Dra Tatiana Fazecas e Dr Heron Werner (Arquivo pessoal)

Pereira et al 2017²¹, avaliando a radiologia pós-natal dos recém-nascidos com SCZV, relataram ser o Ultrassom Transfontanela (USTF) o exame de escolha devido à sua segurança, facilidade além do baixo custo. Este exame é preciso na avaliação da localização das calcificações cerebrais, além de ser capaz de diagnosticar a ventriculomegalia, disgenesia do corpo caloso, cistos subependimários e malformações do desenvolvimento cortical e cerebelar. Contudo os autores apontam que pode haver dificuldade diagnóstica por esse método quando há fontanelas muito pequenas que podem prejudicar a precisão do USTF. Outro exame radiológico frequentemente utilizado é a tomografia computadorizada (TC). Este exame, segundo os autores, oferece excelente sensibilidade na avaliação de calcificações parenquimatosas e deformidades ósseas do crânio, principalmente nos casos em que é utilizada uma reconstrução tridimensional. A desvantagem da TC quando comparada ao USTF e a ressonância magnética (RM), é o aumento da exposição à radiação. A qualidade da ressonância magnética na neuroimagem

a torna a primeira escolha na avaliação de crianças com SCZV. Além disso a RM oferece alta sensibilidade e especificidade para detectar patologia cerebral em fetos e recém-nascidos.

Outras anomalias fenotípicas incluem desproporção craniofacial, depressão dos ossos frontais e parietais, substituição de suturas, pequenas fontanelas, desmielinização e densidade anormal da substância branca. As deformidades dos ossos cranianos são secundárias a atrofia cerebral aguda e pressão intracraniana reduzida; esses achados são comumente vistos em crianças com SCZV²¹.

Pessoa et al, em 2018³⁸, nos apresentaram uma revisão da literatura focando em dois pontos: as anormalidades motoras, consistentes com o diagnóstico clínico de encefalopatia crônica não progressiva (ECNP) da infância, (outrora referida como paralisia cerebral) e epilepsia em bebês com SCZV. Os autores definem: ECNP como um grupo de distúrbios não progressivos do movimento, da postura ou tônus muscular atribuíveis a danos que ocorreram no cérebro fetal ou infantil em desenvolvimento. Já a epilepsia, seria definida, pelos mesmos autores, como um distúrbio neurológico caracterizado por crises convulsivas recorrentes e não provocadas. Nesta revisão foram selecionadas oito publicações. Entre os bebês com achados clínicos de SCZV, 54% apresentaram epilepsia e 100% apresentaram alterações motoras. Os autores salientaram, ainda, que a ocorrência de epilepsia em crianças com paralisia cerebral geralmente admite prognóstico bem reservado e tais crianças necessitam de cuidados médicos complexos e contínuos. De acordo com Oliveira-Filho 2018³⁹, a crise convulsiva é a maior complicação das crianças com SCZV, nos primeiros quatro meses de vida.

No acompanhamento evolutivo, aos quatro meses de idade, os reflexos de sucção e deglutição desaparecem e a incoordenação motora piora, levando à disfagia e microaspirações. Em um estudo no Nordeste do Brasil explicou-se a relação entre a

disfagia e o dano neurológico cortical e extrapiramidal que causam a desorganização da atividade da deglutição voluntária, facilitando o risco de broncoaspirações⁴⁰. Assim, esses pacientes apresentam um maior risco de pneumonia de aspiração e déficit nutricional e a gastrostomia (GTT) pode ser necessária. As crises epiléticas são muito comuns e inicialmente aparecem como sobressaltos ou espasmos sutis, que podem passar despercebidos pelas famílias ou serem interpretados como eventos não epiléticos. Com o tempo, essas crises se tornam cada vez mais evidentes, evoluindo para crises complexas, focais ou generalizadas, geralmente resistentes a medicamentos antiepiléticos. Alguns pacientes exibem espasmos em flexão, típicos de espasmos infantis (Síndrome de West), enquanto outros desenvolvem a síndrome de Lennox-Gastaut, com maiores limitações. Podem estar presentes tremores, devido à incoordenação motora. O vídeoencefalograma (VEEG) é um exame muito útil nessa população para diferenciar episódios paroxísticos dos não paroxísticos²⁷.

Diferentes tipos de anormalidades foram encontradas no eletroencefalograma (EEG) de sono de 37 crianças portadoras da SCZV e microcefalia assistidas em Pernambuco. Nesta série descritiva de casos, os autores concluíram que os eletroencefalogramas de sono são persistentemente anormais, mesmo nos bebês que ainda não haviam tido o diagnóstico de epilepsia⁴¹.

II.4 ALTERAÇÕES UROLÓGICAS ENCONTRADAS NAS CRIANÇAS COM SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS

Em resposta à epidemia do ZIKV que acontecia também no Rio de Janeiro, nosso Instituto iniciou uma coorte com avaliação multidisciplinar para o acompanhamento das crianças com SCZV, sob a coordenação da Prof.^a Dr.^a Maria Elizabeth Lopes Moreira. As crianças eram inicialmente assistidas nos ambulatórios de Doenças infecto parasitárias

(DIP), Neurologia e Oftalmologia. A partir da observação das alterações encontradas no SNC, que incluíam áreas que controlam o sistema urinário, aventamos a possibilidade da existência de sequelas urológicas, que foram investigadas através do projeto “Avaliação de sequelas no sistema urinário geradas pela infecção fetal do Zika Vírus”, aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa institucional (CEP-IFF) e desenvolvido com o apoio do DECIT-MS, CAPES-ME e CNPq-MCT.

Para a avaliação urológica as crianças foram submetidas ao protocolo desenvolvido para a pesquisa com base na experiência do setor de urodinâmica pediátrica e publicado como: Critérios para a Avaliação Urológica de Pacientes com SCZV¹¹. Este protocolo define passos e elementos importantes para a avaliação urológica destas crianças, principalmente:

1. História clínica incluindo hábitos de micção e evacuação, número de fraldas/dia;
2. Exame físico (Com dados antropométricos: Peso, Comprimento, perímetro cefálico (PC) e pressão arterial (PA));
3. Exame simples de urina (também conhecido por urina Tipo I ou elementos anormais do sedimento/ EAS) e urocultura sempre que houver qualquer episódio febril, para excluir Infecção do Trato Urinário (ITU). Coleta por cateterismo vesical;
4. Avaliação de resíduo pós-miccional;
5. US renal e das vias urinárias, incluindo observação de resíduo pós-miccional e medida da parede da bexiga cheia e após esvaziamento;
6. Avaliação urodinâmica, único estudo que permite o diagnóstico, de certeza e precoce, da disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI).

Exemplificando um exame de urodinâmica normal e um exame de urodinâmica de uma criança com SCZV. (Figuras 3 e 4).



Figura 3: Estudo urodinâmico normal (Exame pertence ao acervo do setor de urodinâmica IFF)

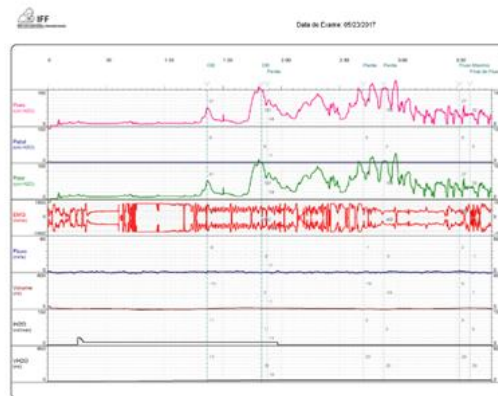


Figura 4: Estudo urodinâmico de uma criança com SCZV (Exame pertence ao acervo do setor de urodinâmica IFF)

Investigamos o sistema urinário das crianças com lesão neurológica por seqüela de exposição vertical ao Zika Vírus e a presença de disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI) foi confirmada, nestes pacientes. Este estudo foi publicado em 2018⁵, com 22 crianças com idade que variou de três a 16 meses, sendo 14 meninas e 8 meninos.

No ano seguinte, 2019⁶, um novo estudo, do nosso setor, com um maior número de crianças, neste momento com 69 pacientes portadores de SCZV com faixa etária entre 2 e 23 meses, média de 13,6 meses das quais 36 eram meninas. Em 100% das crianças o Estudo urodinâmico se mostrou anormal compatível com DNTUI. Em 18 crianças foi diagnosticado, pelo menos, um episódio de ITU febril (26%) e a constipação intestinal esteve presente em 50 pacientes (72%) do grupo. A grande maioria, 63 pacientes (91,3%), apresentou bexiga hiperativa com aumento pressórico e capacidade vesical reduzida para a idade. Seis crianças (8,7%) apresentaram padrão urodinâmico próximo à normalidade. Contudo, na realidade, estas crianças apresentavam uma capacidade vesical anormal para a idade além de um resíduo pós-miccional maior do que o esperado. O nível pressórico intravesical elevado (\geq a 40 cm H₂O) foi encontrado em 45 pacientes (65%) com a média dos pacientes de 61,3 cm de H₂O. Além disso a capacidade vesical máxima encontrada foi reduzida, (em média mediu 69% da capacidade esperada para a faixa etária). O resíduo

pós-miccional, foi em média, de 36% da capacidade vesical máxima em 43 dos pacientes (62%). O tratamento indicado para estes pacientes foi: medicação anticolinérgica, prescrita para todas as crianças cujo exame mostrou hiperatividade do detrusor e o cateterismo intermitente limpo (CIL) foi indicado àqueles com resíduo pós-miccional elevado⁶.

A maioria das crianças com SCZV avaliadas em nosso setor e referidas na última publicação, apresentavam padrão urodinâmico de risco para trato urinário superior assim considerados: bexiga hiperativa com aumento pressórico, baixa capacidade vesical e aumento do resíduo pós-miccional. Embora o percentual de episódio de ITU neste grupo tenha sido de 26%, as crianças apresentam fatores de risco para a recorrência de ITU, o que poderia fazer esse percentual ser ainda maior⁶. Além disso as crianças acompanhadas apresentavam respostas diferentes ao tratamento, sendo algumas com melhora clínica e dos exames complementares e outras sem melhora, suscitando nosso questionamento sobre qual seria a diferença entre elas. Seria o comprometimento neurológico? Existe alguma explicação para que algumas crianças melhorem rápido e outras não?

Em 2021, publicamos um artigo mostrando o acompanhamento de quatro anos da coorte do setor de urodinâmica do IFF analisando as crianças com, no mínimo, dois exames de urodinâmica e observamos que as crianças com SCZV e DNTUI se beneficiavam com o tratamento convencional, embora sem significância estatística. A aderência ao tratamento sobretudo a realização do CIL mostrou-se um desafio¹².

Outra anomalia urológica encontrada nas crianças com SCZV foi a criptorquidia⁴², descrita primeiramente pelo grupo de Pernambuco onde a incidência de criptorquidia foi de 36,4% em 22 meninos acompanhados com SCZV⁹. Também conhecida por criptorquidismo, trata-se da não localização do testículo na bolsa testicular decorrente da sua não descida ou da sua não permanência no interior da bolsa, segundo Quintiliano⁴³,

trata-se da anomalia geniturinária mais comum em meninos, presente em aproximadamente 2% a 5% dos meninos nascidos a termo e em cerca de 30% dos prematuros⁴³. Outro estudo, agora, da Universidade Federal de Sergipe, também sobre SCZV, com o mesmo número de meninos (22), encontrou em nove meninos a criptorquidia uni ou bilateral (41%). Além disso observou prevalência de atrofia testicular em 73% dos casos⁴⁴.

Visando aprimorar a compreensão sobre as alterações urológicas encontradas, o funcionamento do sistema urinário normal, os critérios de diagnóstico e tratamento serão discutidos a seguir.

II.5 O SISTEMA URINÁRIO NORMAL

O Sistema Urinário é responsável pela produção, armazenamento e eliminação da urina no organismo e é composto pelos rins, ureteres, bexiga, uretra e os mecanismos esfinterianos. Os rins e a bexiga influenciam diretamente nas três funções do sistema, enquanto os ureteres e a uretra têm a função de conduzir a urina produzida para o armazenamento e durante a sua eliminação.

II.5.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA RENAL

A importante função exercida pelos rins é a de controlar o volume e a composição dos eletrólitos dos líquidos corporais. Esse mecanismo regulatório propicia a estabilidade ao ambiente interno necessária às células para a realização de suas várias funções. Essa função ocorre pela filtração do plasma e posterior remoção de substâncias no filtrado em diferentes intensidades, variando conforme a necessidade do corpo. Ou seja, os rins retiram as substâncias indesejadas do filtrado, excretam na urina e devolvem as substâncias necessárias à corrente sanguínea. Cabe salientar que além do controle da água e dos eletrólitos corporais os rins desempenham muitas funções homeostáticas. Sendo assim, são funções exercidas pelos rins: excreção de produtos indesejáveis do metabolismo e de substâncias químicas estranhas; regulação do equilíbrio de água e dos eletrólitos; regulação da osmolaridade dos líquidos corporais e da concentração de eletrólitos; regulação da pressão arterial; regulação do equilíbrio ácido-base; regulação da produção de hemácias; secreção, metabolismo e excreção de hormônios além da gliconeogênese ⁴⁵.

Os rins são órgãos pares que representam aproximadamente 7% do peso corpóreo ao nascimento e 0,3% na idade adulta. Têm localização retroperitoneal, um de cada lado da coluna vertebral. O polo superior do rim está ao nível da 12^a vértebra torácica e o inferior, aproximadamente na altura da 3^a vértebra lombar ⁴⁶.

Os rins são revestidos por uma cápsula fibrosa resistente, que protege as estruturas internas. Na porção medial do órgão existe uma região indentada chamada hilo por onde passam a artéria e veia renais, os vasos linfáticos, o suprimento nervoso e o ureter que carrega a urina dos rins para a bexiga. Fazendo-se um corte sagital no órgão as principais regiões observadas são: o córtex externo e a medula interna. A medula é subdividida em

8 a 10 estruturas de tecidos em forma de cone, chamados pirâmides renais. A base de cada pirâmide se origina no limite entre as regiões cortical e medular e termina na papila, que se projeta para o espaço da pelve renal, estrutura em formato de funil que se continua com a extremidade superior do ureter. A borda externa da pelve é dividida em estrutura de fundo cego chamada de cálices maiores que se subdividem em cálices menores que coletam a urina dos túbulos de cada papila. As paredes dos cálices, da pelve e do ureter contêm elementos contráteis que propõem a urina em direção a bexiga, onde a urina vai ser armazenada até ser eliminada ⁴⁵.

II.5.2 ANATOMIA E FISILOGIA DA BEXIGA

A bexiga é uma câmara de músculo liso composta por duas partes: a primeira chamada corpo que é a principal, onde a urina fica armazenada e o colo que consiste na extensão afunilada do corpo, passando inferior e anteriormente ao trígono urogenital e conectando-se com a uretra.

O músculo liso da bexiga é chamado de músculo detrusor. As fibras musculares estendem-se em todas as direções e quando contraídas aumentam a pressão no interior vesical. A contração do músculo detrusor é a etapa principal no esvaziamento da bexiga. As células musculares lisas do detrusor são acopladas eletricamente por uma via de baixa resistência elétrica. Sendo assim, o potencial de ação pode se difundir por todo o músculo detrusor, de uma célula para a adjacente havendo contração simultânea de toda a bexiga⁴⁵.

Na parede posterior da bexiga existe uma área triangular, chamada trígono. Na porção mais inferior do ápice do trígono o colo vesical se abre na uretra posterior, os dois ureteres entram na bexiga, nos ângulos mais superiores do trígono. O trígono é

identificado pelo fato de sua mucosa (revestimento interno) ser liso, em contraste com o restante da mucosa vesical, que é pregueada. Cada ureter após penetrar na parede da bexiga tem um curso oblíquo pelo músculo detrusor de aproximadamente 1 a 2 cm por baixo da mucosa, formando um túnel intramural, de modo que seja comprimido pela pressão da bexiga quando esta aumenta, durante a micção, ajudando a impedir o refluxo de urina⁴⁸. O colo vesical tem de 2 a 3 cm de comprimento e sua parede é composta por músculo detrusor, entrelaçado por grande quantidade de tecido elástico. Esta área, funciona como um esfíncter interno. Seu tônus, normalmente, mantém o colo vesical e a uretra posterior vazios e por outro lado evita o esvaziamento da bexiga até que a pressão na porção principal se eleve acima do limiar crítico. Além da uretra posterior, a uretra passa pelo diafragma urogenital com camada muscular chamada de esfíncter externo, este músculo é do tipo estriado diferente dos músculos do corpo e colo vesical que são do tipo músculo liso, assim o esfíncter externo está sob o controle voluntário do SNC, podendo ser ativado conscientemente, para controlar a micção⁴⁵.

II.5.3 TRANSPORTE DA URINA A PARTIR DOS RINS, PARA OS URETERES E BEXIGA

A urina expelida pela uretra tem essencialmente, a mesma composição do líquido que sai dos ductos coletores; não existem alterações significativas na composição da urina que flui pelos cálices renais e ureteres até a bexiga. O fluxo de urina dos ductos coletores para o interior dos cálices renais os distende e aumenta sua inerente atividade tipo “marca-passo”. Com isso, são desencadeadas contrações peristálticas que se difundem para a pelve renal e ao longo do ureter, propelindo a urina da pelve renal em direção à bexiga. As paredes dos ureteres contêm músculo liso, innervado por fibras simpáticas e parassimpáticas, assim como por plexos intramurais de neurônios e fibras nervosas que

se estendem ao longo de todo o ureter. Como ocorre com outras musculaturas lisas viscerais, as contrações peristálticas do ureter são aumentadas pela estimulação parassimpática e inibidas pela estimulação simpática. Ocorre compressão da parte do ureter inserida na parede vesical, evitando o refluxo de urina da bexiga quando ocorre aumento da pressão intravesical durante a micção. Cada onda peristáltica ao longo do ureter aumenta a pressão no interior do próprio ureter de modo que a região que passa através da parede vesical se abre, permitindo que o fluxo de urina chegue ao interior da bexiga⁴⁵.

II.5.4 ESVAZIAMENTO VESICAL

A bexiga se enche e começa a haver o reflexo de estiramento, iniciado pelos receptores sensoriais de estiramento na parede vesical. Esses receptores estão presentes principalmente na uretra posterior. Quando essa área começa a ser preenchida com urina nas pressões vesicais mais altas, os sinais sensoriais dos receptores de estiramento da bexiga são conduzidos aos segmentos sacrais da medula pelos nervos pélvicos; por reflexo, o sinal volta à bexiga pelas fibras nervosas parassimpáticas pelos mesmos nervos pélvicos. Conforme a bexiga se enche, os reflexos de micção ficam mais frequentes e causam maiores contrações do músculo detrusor. O reflexo da micção é um ciclo, com (1) aumento rápido e progressivo da pressão; (2) período de pressão sustentada; e (3) retorno da pressão ao tônus basal da bexiga. Quando o reflexo de micção se torna suficiente para esvaziar a bexiga, ele produz outro reflexo para relaxar o esfíncter externo através dos nervos pudendos. Em situação normal, é possível inibir temporariamente, e de maneira voluntária, este relaxamento esfíncteriano mantendo o esfíncter externo contraído para postergar a micção até que esta seja conveniente ou desejada. Caso esse

reflexo de relaxamento do esfíncter externo seja mais potente do que sua inibição voluntária, a micção ocorre. Caso contrário, a micção não acontecerá até que a bexiga se encha mais e o reflexo da micção se torne suficiente para sobrepujar a inibição voluntária⁴⁵.

II.5.5 ASPECTOS NEUROFISIOLÓGICOS

A localização dos centros nervosos corticais, pontinos e medulares, implicados na continência urinária e na micção foi mais claramente observada a partir do trabalho pioneiro utilizando a tomografia com emissão de pósitrons (PET SCAN- *Positron Emission Tomography*) realizada primeiramente em animais e em seguida, em voluntários humanos capazes de realizar a micção durante o exame que pode mostrar, com clareza e precisão, a localização desses centros^{47,48}.

Os neurônios motores da bexiga e da uretra estão localizados no segmento sacral da medula espinhal, mas a coordenação de suas atividades, nos humanos, localiza-se na ponte e nos núcleos da base do cérebro. 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. Aparentemente os centros pontinos coordenam a micção como um todo, mas o centro cortical determina o início, o retardo e a interrupção da micção⁴⁸.

O controle neural da micção é bastante complexo e envolve os três níveis do sistema nervoso: o encéfalo, (cérebro e ponte), a medula espinhal e os nervos periféricos. São inúmeras as conexões entre eles e dependendo do nível de lesão ocorrerá um tipo de disfunção do trato urinário inferior⁴⁹.

O centro da micção, localizado na ponte, representa o principal centro responsável pelo controle motor da micção, integra as informações a níveis superiores as quais serão transmitidas aos centros medulares simpáticos e parassimpáticos através do trato reticuloespinal. A bexiga e a uretra possuem inervação motora autonômica simpática e parassimpática que atuam de forma antagônica na micção. Há também inervação somática sensitivo-motora, nervo pudendo, interferindo no comando voluntário⁴⁸.

Na criança recém-nascida a micção se dá por um mecanismo reflexo com o centro na medula a nível de S2-S4. Com a maturação do sistema nervoso ocorre a sensação de plenitude vesical e em seguida a capacidade de inibir ou facilitar a micção tornando a micção um ato voluntário⁵⁰.

II 5.5.1 FASE DE ARMAZENAMENTO VESICAL

O enchimento vesical desencadeia impulsos aferentes que caminham pelo nervo pélvico até a porção dorsal da medula sacra, ascendem pela medula até o córtex frontal e áreas septais do cérebro, exercendo controle inibitório voluntário sobre a musculatura detrusora. A manutenção de baixa pressão vesical aliada a ausência de contração involuntária do detrusor e o aumento da pressão uretral são o resultado de propriedades viscoelásticas da parede vesical e propriedades eletromecânicas dos músculos lisos da bexiga e uretra, modulados por impulsos neurais. A continência é obtida pela complacência vesical associada à inibição total dos impulsos eferentes parassimpáticos e ativação dos impulsos eferentes simpáticos e somáticos. A partir do córtex cerebral são enviados impulsos descendentes inibitórios para o centro pontino, nervo pélvico (parassimpático) inibindo a atividade da musculatura detrusora e impulsos excitatórios

para o nervo hipogástrico (simpático) e nervo pudendo afim de aumentar a resistência uretral⁵⁰.

O armazenamento da urina é regulado por dois reflexos independentes, dos quais um é simpático e o outro é somático. O reflexo de armazenamento simpático (reflexo pélvico-hipogástrico) é ativado à medida que a bexiga se distende (fibras mielinizadas) e os impulsos aferentes gerados são transmitidos pelos nervos pélvicos à medula espinal. Dentro da medula, tem início a sequência de disparos originários da região lombar (L1-L3) que, por seus efeitos no nível ganglionar, reduzem a ativação parassimpática excitatória da bexiga. Os neurônios pós-ganglionares liberam norepinefrina, que facilita o armazenamento de urina por meio da estimulação dos receptores beta (β) adrenérgicos presentes na musculatura lisa do detrusor⁵¹.

Em resposta ao aumento súbito da pressão intravesical, é ativado um reflexo de armazenamento somático mais rápido (reflexo pélvico-pudendo), também conhecido como reflexo de defesa ou continência. A atividade aferente evocada percorre as fibras nervosas aferentes alfas do nervo pélvico até chegar à medula espinal sacral, onde os neurônios motores uretrais somáticos eferentes localizados no núcleo de Onuf são ativados. A informação aferente também é transmitida à substância cinzenta periaquedutal mesencefálica e daí para o centro pontino da micção. A partir desse centro, os impulsos são transmitidos aos neurônios motores do núcleo de Onuf. Os axônios originários desses neurônios percorrem o nervo pudendo e liberam acetilcolina, que ativa os receptores colinérgicos nicotínicos existentes na musculatura lisa do esfíncter, que então se contrai. Essa via neural é tonicamente ativa durante a fase de armazenamento da urina. Com as elevações repentinas da pressão abdominal, a via torna-se dinamicamente ativa e contrai o músculo esquelético do esfíncter⁵¹.

Além desse reflexo de armazenamento somático espinal, também há ativação supra espinal originária da ponte, que se projeta diretamente para o núcleo de Onuf e é importante para o controle voluntário do músculo esquelético do esfíncter. Durante a micção, esse reflexo fica acentuadamente inibido pelos mecanismos espinais e supra espinais, de modo a permitir que o esfíncter esquelético relaxe e permita a passagem da urina pela uretra⁵¹.

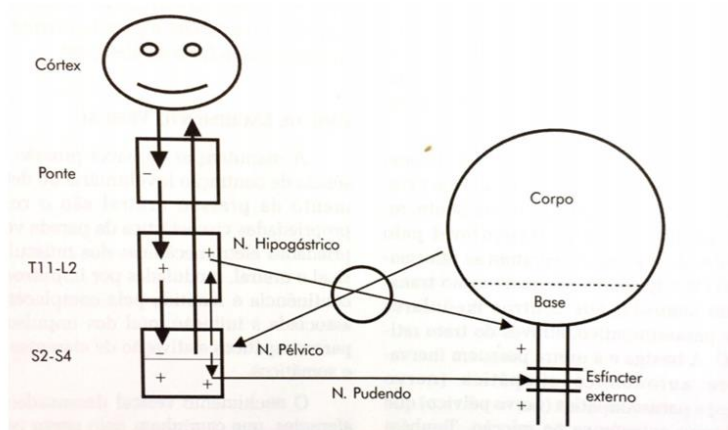


Figura 5: Fase de Enchimento Vesical. Esquema retirado do livro: Aplicações Clínicas da Urodinâmica. Levi D' Ancona. Cap. 2: Fisiologia da Micção⁵⁰.

II.5.5.2 FASE DE ESVAZIAMENTO VESICAL

Durante esta fase ocorre o aumento da pressão vesical e a diminuição da pressão uretral, gradativamente até o início da micção. Após alcançar a capacidade vesical esperada e sendo a micção desejada, naquele momento, o centro pontino interrompe a inibição sobre o centro sacral da micção (parassimpático), ativando a contração vesical através do nervo pélvico⁵².

Ocorre então o estímulo da atividade parassimpática, desencadeando contração do detrusor e relaxamento do esfíncter uretral externo; a atividade simpática nesse momento se encontra inibida. Os receptores de tensão na parede vesical desencadeiam impulsos aferentes, com aumento da pressão vesical, que trafegam pelo nervo pélvico até a medula espinal de onde ascendem para o córtex cerebral. Na micção voluntária ocorre liberação cortical da atividade do centro pontino da micção que envia impulsos para a medula sacral ativando neurônios parassimpáticos e a consequente contração do músculo detrusor.

Ao mesmo tempo, impulsos descendentes da ponte dorsomedial e axônios de neurônios pré-ganglionares sacrais inibem motoneurônios pudendos (núcleos de Onuf) que inervam o esfíncter uretral estriado promovendo o relaxamento do esfíncter externo. Não é essencial que haja impulso eferente da bexiga para a micção, mas na sua ausência a contração do detrusor fica diminuída e parece que a contração normal requer estimulação pontina contínua, via aferentes vesicais. Quando iniciada a contração do detrusor a descarga aferente gerada pela tensão na parede vesical reforça o reflexo da micção. O fluxo de urina pela uretra também facilita o esvaziamento através de receptores de tensão de parede uretral que estimulam a contração do detrusor⁵⁰.

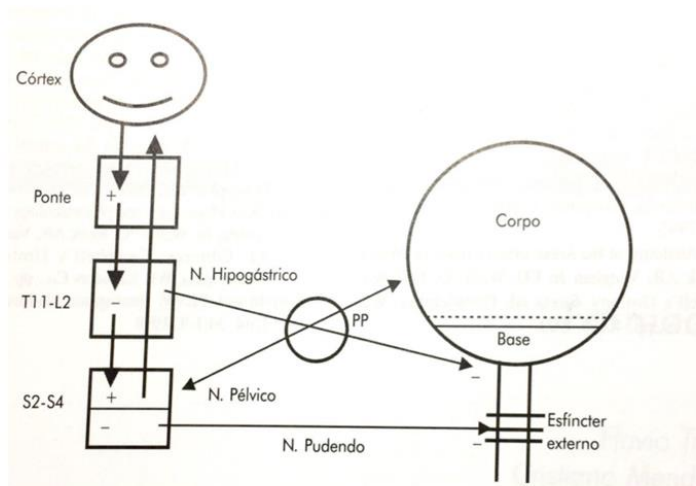


Figura. 6: Esvaziamento Vesical. Esquema retirado do livro: Aplicações Clínicas da Urodinâmica. Levi D' Ancona. Cap. 2: Fisiologia da Micção⁵⁰.

II.6 O SISTEMA NERVOSO CENTRAL E O CONTROLE DA MICÇÃO

Devido à complexidade dos mecanismos neurais que regulam o trato urinário inferior, a micção é sensível a uma ampla variedade de lesões, doenças e injúrias que afetam o SNC. Assim, os mecanismos neurológicos são uma consideração importante no diagnóstico e tratamento dos distúrbios do funcionamento do trato urinário inferior (TUI)⁵³.

As duas áreas do córtex envolvidas na micção e continência são o córtex pré-frontal e giro cingulado anterior direito. Ainda não está totalmente definido como essas duas áreas estão conectadas às regiões responsáveis pela micção e continência no tronco cerebral⁵⁴.

A primeira região do tronco encefálico que demonstrou relação com a atividade miccional (em modelo animal) foi a ponte, em particular o centro miccional pontino (PMC), também conhecido como núcleo de Barrington. A região do encéfalo mais importante para o controle central da micção é o tronco encefálico, composto pelo bulbo, pela ponte e pelo mesencéfalo. Dentro do tronco existem microrregiões que se destacam no controle da micção: centro miccional pontino (PMC), o centro pontino da continência (PCC) e a substância cinzenta periaquedutal (PAG). O PMC é ponto de convergência de estímulos pró e antimicção. Ele é caracterizado como núcleo pré motor da micção por possuir múltiplas projeções diretas para a medula espinhal e desse modo ele é responsável por modular a atividade da bexiga. Alguns dos neurônios do PMC disparam o gatilho para iniciar a micção e outros para mantê-la. A associação de patologias no SNC, como lesões pontinas, gliomas em tronco encefálico, lesões vasculares com dificuldades na micção, demonstram a importância da integridade da ponte para a micção. O PAG também representa uma importante área no controle do TUI. Ele recebe informações de

aferentes vesicais, além de ser um grande centro integrador de informações devido a sua extensa gama de conexões com diferentes estruturas como amígdala, córtex orbital e pré-frontal, núcleo do trato solitário e o PMC. Estudos de imagem mostraram a ativação da PAG em situações de dor e distensão vesical reforçando sua participação no processo de informações sensitivas aferentes. Em centros superiores, o córtex tem importância fundamental na percepção de estímulos provenientes da bexiga, enquanto o giro anterior do cíngulo participa de ações voluntárias do controle da micção⁵⁵.

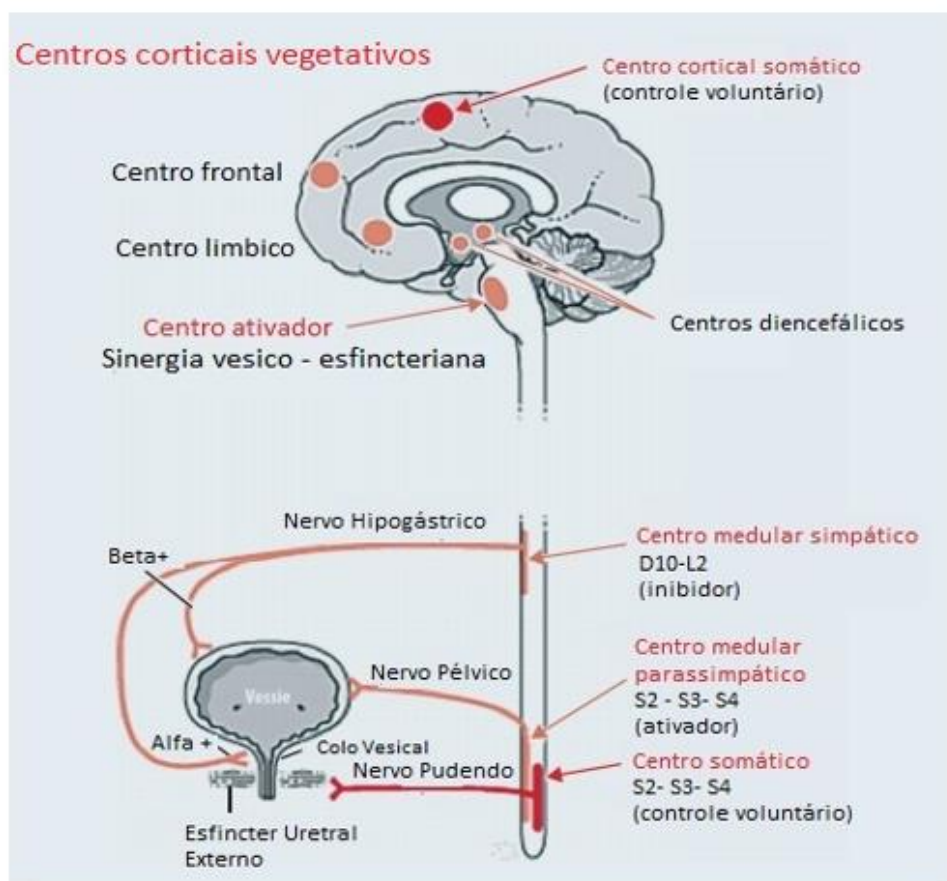


Figura 7: DELLECI, 2015. Figura adaptada a partir da figura do artigo: *La lettre du Neurologue Les troubles vésicosphinctériens après un accident vasculaire cérébral Bladder and bowel disorders after stroke*⁵⁶.

II.7 DISFUNÇÃO NEUROGÊNICA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR

A denominação das disfunções que afetam o trato urinário inferior vem sendo periodicamente revista e padronizada pela *International Continence Society* (ICS). Durante várias décadas estas alterações foram classificadas como disfunção miccional (ou “*bladder dysfunction*” em inglês) ou bexiga neurogênica (“*Neurogenic bladder*”), quando a ocorrência era de cunho neurológico. Em ambos os casos, as classificações sugeriam que se tratava de alterações na função vesical. No entanto, consensos de especialistas vem discutindo que estas alterações se estendem para além da bexiga e em 2018, Drake publicou uma nova terminologia, classificando estas alterações como disfunção do trato urinário inferior (DTUI) ou em inglês “*Lower urinary tract dysfunction*” (LUTD). Esta é a nomenclatura atualmente adotada⁵⁷. Neste contexto a ICS adotou a terminologia “*Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction*” (NLUTD) ou disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI) quando o paciente apresenta comprometimento cognitivo, motor, sensorial ou de funções autônomas. Sintomas de DNTUI incluem alterações da bexiga assim como da uretra e muitas vezes a presença de incontinência⁵⁸.

As disfunções de cunho neurológico podem ser causadas por qualquer alteração nas funções do Sistema Nervoso Central ou Periférico ligadas ao controle da micção, tais como tumores e malformações anorretais, ou seja, lesões centrais ou periféricas. Em pediatria, os disrafismos espinhais são responsáveis por mais de 90% das causas de DNTUI, dos quais a mielomeningocele (espina bífida não oculta) é a principal causa^{59,60}.

Existem diferentes classificações para as disfunções neurogênicas. As classificações baseiam-se nos achados urodinâmicos verificando-se a atividade do

detrusor durante a fase de enchimento e esvaziamento e também a atividade do esfíncter uretral durante o enchimento e esvaziamento vesical^{61,62}.

O comprometimento do trato urinário superior se dá de forma progressiva, causada por processo infeccioso ou processo mecânico. O que sabemos atualmente é que o tratamento precoce melhora o prognóstico urodinâmico na disfunção do trato urinário de origem neurogênica. Tratar as crianças com DNTUI no primeiro ano de vida triplica a probabilidade de melhora urodinâmica conforme demonstrou o estudo com crianças portadoras de mielomeningocele (MMC) realizado no Instituto Fernandes Figueira/ Setor de Urodinâmica no ano de 2017⁶³. De acordo com o Consenso da *International Children's Continent Society*, a conduta proativa incluindo a avaliação nefro-urológica precoce é essencial para reduzir o dano ao trato urinário superior⁶⁴. O atraso no tratamento é diretamente proporcional à severidade da nefropatia na DNTUI⁶⁵.

A evolução nos exames e o diagnóstico precoce contribuíram muito para a escolha do tratamento nesta população. Nas últimas décadas ocorreu uma grande evolução e melhores perspectivas para essa patologia, no que diz respeito aos tratamentos conservadores e/ou cirúrgicos⁶⁶. Esses avanços se devem principalmente à introdução do cateterismo intermitente limpo (CIL) precocemente, à novos medicamentos e ao Estudo urodinâmico, durante a infância, além é claro, de uma abordagem multidisciplinar, destes pacientes. Essas medidas têm como objetivo, proteger o trato urinário superior e melhorar a qualidade de vida dos pacientes⁶⁷.

II.7.1. DIAGNÓSTICO DA DISFUNÇÃO NEUROGÊNICA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR

O objetivo do estudo urodinâmico é avaliar as funções de reservatório e esvaziamento do trato urinário inferior. Fazem parte deste exame a fluxometria, a

cistometria, o estudo fluxo/pressão, a eletromiografia e o perfil pressórico uretral. É um exame de fundamental importância para o diagnóstico da DNTUI, para a orientação terapêutica e seu acompanhamento⁶⁸.

A avaliação urodinâmica normal, refletirá o que se espera de um processo de micção fisiológico, explicado anteriormente, e revelará o enchimento vesical sob baixa pressão e o aumento da pressão intravesical durante a fase de esvaziamento com relaxamento da atividade do complexo esfíncteriano uretral, desencadeando a micção e o esvaziamento vesical completo⁶⁹. A função uretral normal permite estimular o esfíncter voluntariamente, interrompendo a micção⁷⁰.

Avaliar a capacidade vesical (CV) é importante e pode variar para cada indivíduo. Existem várias fórmulas para calcular a capacidade vesical. A *International Children's Continence Society* (ICCS) sugere uma das três fórmulas descritas a seguir, para avaliar a capacidade vesical em crianças⁶⁹.

CV= idade em anos x 30 + 30ml;

CV= (idade em anos + 1) x 30 ml;

CV= 24,5 x idade em anos + 62 (sugerida para crianças com mielodisplasia).

Tipos de bexigas encontradas no Estudo Urodinâmico:

➤ Bexiga hiperativa (ou função do detrusor hiperativo)

A alteração urodinâmica mais frequentemente encontrada nos pacientes com DNTUI é a bexiga hiperativa (ou função do detrusor hiperativo) que se caracteriza pela presença de contrações do detrusor, autônomas ou não inibidas, durante a fase de enchimento, gerando aumento da pressão vesical antes de atingir a capacidade máxima. A gravidade da bexiga hiperativa dependerá da duração das contrações e dos níveis pressóricos vesicais (risco quando ≥ 40 cm H₂O) e pode ser piorada quando existe uma

contração simultânea do esfíncter uretral. O aumento da atividade do esfíncter externo pode ocorrer simultaneamente às contrações do detrusor, que pode ter caráter voluntário, com o objetivo de manter a continência, ou patológico devido a uma dissinergia detrusor-esfincteriana. Na dissinergia detrusor-esfincteriana os níveis pressóricos vesicais podem atingir patamares perigosos para o sistema urinário, além de comprometer o esvaziamento vesical. Os casos de bexiga hiperativa com sinergia detrusor esfincteriana tendem a ser menos graves, com perdas urinárias; a pressão não se eleva muito e/ou permanece por pouco tempo elevada^{71,72}.

➤ **Baixa complacência vesical**

Ocorre quando a bexiga perde sua capacidade de acomodação e a pressão intravesical se eleva com o aumento do volume, ainda durante a fase de enchimento, promovendo níveis pressóricos elevados por longo tempo⁷⁰.

➤ **Bexiga hipoativa (ou função do detrusor hipoativo)**

O padrão urodinâmico, neste caso, mostra ausência de contrações do detrusor ou contrações insuficientes para desencadear micção. A micção ocorre por “transbordamento”. Nestes casos a pressão intravesical permanece baixa, e o risco para o sistema urinário está relacionado à retenção urinária ou a presença de resíduo pós-miccional, quando a micção ocorre, mas não é efetiva, podendo causar infecção do trato urinário (ITU)⁷⁰.

II.7.2. TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO NEUROGÊNICA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR

O tratamento da DNTUI tem como principais objetivos a preservação da função renal e a melhora da qualidade de vida do paciente. Para isso, é necessário manter a bexiga

estável com boa capacidade e adequada complacência associado ao completo e periódico esvaziamento vesical sob baixa pressão. As medicações anticolinérgicas e o CIL atingem os objetivos na maioria dos casos⁵⁹.

Como visto anteriormente a inervação do trato urinário inferior se dá por nervos parassimpáticos (pélvico), simpáticos (hipogástrico) e somáticos (pudendo). Quando o plexo pélvico é ativado promove a contração do corpo da bexiga com aumento da pressão intravesical. A ativação do hipogástrico, relaxa o corpo da bexiga e contrai uretra e esfíncteres internos. Por sua vez, o nervo pudendo quando ativado, contrai o esfíncter uretral externo.

O neurotransmissor primário responsável pela micção é a acetilcolina (ACh). Os receptores muscarínicos são encontrados no músculo detrusor, no urotélio, nos terminais nervosos simpáticos e parassimpáticos. Estão mais presentes no corpo do que na base da bexiga. Assim sendo, para o tratamento da bexiga hiperativa que é o tipo de bexiga mais comumente encontrada nas crianças com SCZV e DNTUI utilizamos os antagonistas dos receptores muscarínicos. Os anticolinérgicos administrados por via oral são os medicamentos de primeira escolha para a bexiga hiperativa. É importante orientar, aos cuidadores, os efeitos adversos dos anticolinérgicos que podem ocorrer como: boca seca, olhos secos, visão turva e constipação, além de cefaleia e sonolência⁷³.

A droga comumente utilizada, em nosso setor, é a oxibutinina na dose de 0,5 mg/kg/dia podendo ser dividida em duas, três ou quatro tomadas.

O CIL exerce um papel importante na prevenção da ITU e na redução da pressão vesical. Geralmente é indicado para aquelas crianças com dificuldade de esvaziamento vesical, aquelas que constatamos após o exame de urodinâmica ou nas consultas subsequentes que deixam uma quantidade superior a 20% de sua capacidade vesical máxima como resíduo (experiência da autora). Existe uma cartilha no Setor de

Urodinâmica /IFF própria para instruir os familiares/cuidadores sobre a técnica e o procedimento do CIL. As mães/cuidadores são orientados a realizar o CIL em média diária de 3/3 horas.

Para o tratamento da constipação intestinal optamos por uma droga que é pouco absorvida e atua na formação do bolo fecal que é o polietilenoglicol (PEG 4.000) na dose de 0,5 mg/kg/dia dose única pela manhã.

II.8. INFECCÃO DO TRATO URINÁRIO

II.8.1 INFECCÃO DO TRATO URINÁRIO EM PEDIATRIA

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das infecções bacterianas mais prevalentes em Pediatria, sobretudo no lactente. Estima-se que aproximadamente 1% dos meninos e 3% a 5% das meninas tenham pelo menos um episódio de ITU durante a infância e que destas crianças 30 a 50 % irão apresentar recorrência⁷⁴.

O acompanhamento de crianças com ITU vem sendo modificado através dos anos. Atualmente, notam-se modificações positivas na conduta, como por exemplo a diminuição da exposição à radiação ionizante desnecessária, em muitos casos. Isso ocorreu devido a dois grandes estudos: o primeiro, da Academia Americana de Pediatria (AAP), publicado em 2011⁷⁵, e revisto em 2016⁷⁶, seguindo o próprio protocolo da AAP que indica rever estas condutas a cada cinco anos, e o segundo, intitulado Estudo do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)⁷⁷.

Existe uma relação importante na precocidade do diagnóstico e tratamento da ITU com a prevenção e a diminuição da progressão da cicatriz renal, principalmente em neonatos e lactentes que são mais suscetíveis a formação de cicatrizes. Esta lesão, em

uma fase mais tardia da vida, pode levar a: hipertensão arterial, pré eclampsia durante a gravidez, proteinúria e insuficiência renal crônica^{74,78}. Contudo, estudos mais recentes declaram que é dado um valor superestimado à cicatriz após a ITU. Como relatado por Paintsil em 2013⁷⁴, esses estudos são muito heterogêneos, sendo necessário um maior número de pesquisas, que considerem fatores relativos ao hospedeiro e sua susceptibilidade genética para a cicatriz renal após a ITU.

É fato que a cicatriz renal é uma sequela importante das ITU febris, na infância. Para tentar compreender se o risco de cicatriz renal está associado ao número de ITU febris, Shaikh et al⁷⁹, realizaram um estudo multicêntrico (dois centros) com 345 crianças com média de idade de 19,4 meses. A análise dos dados, do estudo conjunto mostrou que as chances de cicatrizes renais após uma segunda infecção febril eram aproximadamente 12 vezes maiores do que após uma única infecção febril⁷⁹. Ainda no mesmo ano, Roberts teceu comentários relevantes ao estudo anterior e complementou com um fato importantíssimo, neste contexto de recorrência de infecção urinária, que é a criança que apresenta disfunção das eliminações (BBD- *bowel and bladder dysfunction*). Com um questionário sobre os hábitos miccionais e intestinais, podemos identificar o risco de recorrência para ITU⁸⁰.

Um outro fator de risco também assinalado no estudo de Roberts é o refluxo vésico ureteral de alto grau que pode inicialmente ser identificado pela ultrassonografia. Portanto, são vários os fatores para a recorrência da ITU, sendo outro agravante, a disfunção do trato urinário inferior com ou sem neuropatia⁸⁰. A falha na identificação de pacientes de risco pode resultar em danos ao trato urinário superior⁸¹.

A urina e o trato urinário são, de um modo geral, estéreis. No períneo e na região uretral de neonatos e lactentes, podemos encontrar a colonização por: *Escherichia coli* (E. Coli), *Enterococcus* sp, *Enterobacteriaceae*, principalmente e ainda *Proteus* no prepúcio de

meninos não circuncidados. Essa colonização diminui após o primeiro ano de vida, sendo rara após os cinco anos. Além destas bactérias, cabe ressaltar, a existência da E. Coli uropatogênica que apresenta fatores de virulência capazes de aumentar sua sobrevivência no hospedeiro. Esta bactéria é frequentemente isolada em pacientes com pielonefrite⁷⁸.

Como fatores de virulência bacteriana podemos citar⁸²:

- **ENDOTOXINAS** – São lipopolissacarídeos produzidos por algumas E. Coli com p-fimbriae. Esta substância causa uma paralisação da musculatura ureteral, originando uma situação de obstrução funcional;
- **ADESINAS** – Também conhecidas por p-fimbriae ou pili. São antígenos de superfície que se estendem da parede da bactéria, são capazes de reconhecer e aderir a receptores localizados em eritrócitos e no uroepitélio do hospedeiro. Estão relacionados a antígenos do sistema P do grupo sanguíneo. Quanto mais numerosas estas ligações, maior a probabilidade de ocorrer colonização e invasão da mucosa;
- **AEROBACTINA** – Tem uma ação específica de captar o ferro, que é essencial para o metabolismo aeróbico e multiplicação das E. Coli;
- **HEMOLISINAS** – São toxinas produzidas pelas bactérias e que causam lise dos eritrócitos⁸².

Esses fatores de virulência aumentam a sobrevivência do patógeno no hospedeiro além de facilitar a ascensão no trato urinário por mecanismo de contracorrente por aderirem ao epitélio tanto da bexiga, ureteres, quanto do trato urinário superior.

A bactéria pode penetrar no trato urinário por quatro vias: a via ascendente, da uretra para bexiga, ureteres e rins (é a via mais comum); a via hematogênica, mais comum no período neonatal ou em crianças imunocomprometidas; a via linfática dos linfáticos retais e peri-uterinos (esta via é de difícil documentação); e por extensão direta, como

ocorre na presença de fístulas da vagina ou intestino, para qualquer parte do trato urinário⁸³.

A perturbação de células hospedeiras por patógenos ativa diferentes vias e promove uma cascata de efeitos e resposta imune com liberação de citocinas, células inflamatórias e imunidade específica. A localização e a gravidade das infecções dependem da magnitude da resposta imune resultante da interação bactéria-hospedeiro⁷⁴.

O diagnóstico de ITU pode ser sugerido por determinados sinais e sintomas que, na criança, variam muito dependendo da faixa etária. As crianças menores apresentam sinais e sintomas mais inespecíficos. A febre é o sintoma mais frequente no lactente. Outros sinais e sintomas que devem ser levados em conta, principalmente, nesta faixa etária são: irritabilidade, recusa alimentar, distensão abdominal e baixo ganho ponderal. Após os dois anos de idade os sintomas podem se apresentar como as crianças de mais idade ou os adolescentes, como disúria, urgência, urge-incontinência (em crianças que já controlam o esfíncter), e quadros de infecção urinária baixa: cistites, ou ainda, quadro de febre alta dor abdominal e queda do estado geral, sugerindo uma pielonefrite. No entanto, o diagnóstico definitivo é feito com base no exame de urina. A coleta de urina para a cultura deverá seguir métodos adequados para a confirmação da patologia evitando-se assim resultados falsos positivos.

Nas crianças pequenas, sem controle esfinteriano, é preconizada a realização da punção supra púbica (PSP) ou a coleta por cateterismo vesical. Quando a coleta é feita por PSP o crescimento de qualquer patógeno independentemente do número de colônias indica ITU, quando a coleta é feita por cateterismo vesical a presença do crescimento de bactérias igual ou superior a 1000 UFC/ml significa ITU. Já a coleta por saco coletor estéril apresenta resultados falsos positivos em até 80% dos casos, segundo estudos⁷⁸; portanto só tem valor quando a cultura for negativa. Nas crianças mais velhas, com

controle esfinteriano, o procedimento é o mesmo que em adolescentes e adultos, quando a urina é coletada por jato médio após prévia assepsia, sendo considerada a contagem bacteriana maior ou igual a 100.000 UFC/ml ou mais de 50.000 UFC/ml associada com a análise simples de urina demonstrando piúria⁷⁸. É importantíssimo que a urina seja coletada de forma adequada para não haver contaminação, com falso diagnóstico.

O exame de EAS (elementos anormais do sedimento) em muitos lugares conhecido como Urina tipo I ou Sumário, não substitui o exame de cultura para o diagnóstico de ITU, porém pode mostrar-se alterado permitindo iniciar precocemente o tratamento enquanto o resultado da cultura é aguardado. O resultado de cultura requer de 48 a 72 horas, para ser liberado. Nas diretrizes da Academia Americana de Pediatria⁷⁶ e no Protocolo NICE⁷⁷, os pediatras são encorajados a avaliar a probabilidade de ITU com exames de urina, diante do quadro de febre, comprometimento do estado geral, sem causa aparente, antes de iniciar um curso de antibioticoterapia.

Muitos autores sugerem que a boa conduta diante do quadro agudo de ITU é o diagnóstico precoce e o início oportuno de antibiótico. O tratamento inicial é empírico, assim sendo, há de se levar em conta a idade da criança e seu estado geral. Deve-se reservar o tratamento parenteral principalmente para os lactentes muito jovens e àquelas crianças com comprometimento do estado geral e/ou vômitos. O fármaco deve sempre ter propriedades bactericidas e nunca deverá ser feito por menos de sete dias, preferivelmente, por 10 dias contínuos. Quando a primeira opção for por droga parenteral não haverá obrigatoriedade de se manter 10 dias por esta via. Sugere-se a avaliação clínica do paciente, a observação do resultado da cultura, e se necessário, realizar-se a troca do antimicrobiano com base no antibiograma. Não é nossa pretensão, neste trabalho, discutir antibioticoterapia, mas cabe ressaltar que embora empírico, o tratamento, deva utilizar drogas capazes de combater bactérias gram-negativas da flora intestinal, sendo o principal

agente, a E. Coli. Aquelas crianças que apresentam comorbidades que predis põem às infecções urinárias de repetição como: patologias cirúrgicas, processos obstrutivos, o refluxo vésico ureteral, a disfunção do trato urinário inferior sem neuropatia e com neuropatia, necessitam mais do que abordar a infecção com antibiótico, devemos tratar a causa do problema, do contrário, a ITU vai se tornar recorrente. Além da correção da ingesta hídrica, hábito miccional e o tratamento da constipação intestinal que em muitas ocasiões não pode se limitar a orientação de dieta laxativa, deve haver, também, o uso de drogas laxativas.

Ainda com relação ao tratamento, nos últimos anos vários estudos veem apontando controvérsias na utilização de quimioprofilaxia, que seria o uso de doses de antimicrobianos que podem atingir concentrações urinárias suficientes para inibir a multiplicação de bactérias uropatogênicas, diminuindo a predisposição do hospedeiro a novos surtos de ITU. As principais indicações consistem em diagnóstico pré-natal de anomalias do trato urinário; em casos de refluxo vesico ureteral, principalmente graus IV e /ou V e em algumas situações de infecções recorrentes, até que se identifique e corrija a causa. É importante que se faça a indicação de caso a caso.

Uma outra situação que não pode deixar de ser mencionada é a bacteriúria assintomática, que é definida: pela presença de bactéria na urina sem haver sintomatologia de ITU. Alguns estudos mostram que as cepas encontradas nos casos de bacteriúria assintomática são de baixa virulência, portanto, não devem ser tratadas por haver o risco de substituição da bactéria contaminante, de baixa virulência, por cepa de maior virulência, uma vez que o paciente tende a recolonizar o trato urinário após a suspensão do antimicrobiano. Nestes casos o tratamento está indicado somente quando há progressão da doença com sintomatologia e risco para dano renal⁸⁴.

II.8.2 INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO NA DISFUNÇÃO NEUROGÊNICA DO TRATO URINÁRIO INFERIOR

Como dito anteriormente, para que a micção ocorra de forma normal é necessário o funcionamento adequado do complexo da bexiga e do esfíncter uretral. Esse processo requer coordenação entre os sistemas nervoso central e periférico. Interferências neste processo de coordenação, seja a nível central ou periférico, acarretam a denominada DNTUI, com armazenamento e/ou esvaziamento anormais, já discutido anteriormente. O esvaziamento completo da bexiga no ato da micção é um fator de proteção do organismo.

A ITU em pacientes com DNTUI é considerada mais complexa, pois possui fatores de risco que não existem em pacientes sem esse agravante. A patologia neurogênica subjacente determinará as diferenças estruturais / fisiológicas e imunológicas, bem como a escolha do manejo da bexiga.

Embora os conhecimentos tenham evoluído muito com melhora na assistência e significativa diminuição na morbidade e mortalidade da ITU na DNTUI, ainda ocorre atualmente, 10% a 15% de mortes em pacientes com DNTUI, por sepse de origem urinária⁸⁵. Segundo Vigil 2016⁸⁶, apesar de todo o avanço tecnológico e a melhor compreensão da fisiopatologia, a ITU permanece uma das mais difíceis complicações de se definir o diagnóstico, propor o tratamento e planificar a prevenção na DNTUI.

Vários são os mecanismos envolvidos para considerar-se a ITU mais complexa neste contexto. No passado pensava-se que o resíduo pós-miccional, a estase urinária, o cálculo urinário nos pacientes com DNTUI seriam os responsáveis pelas infecções urinárias.

Entretanto, estudos mostraram que a hiperatividade do detrusor, a diminuição da complacência da bexiga e o refluxo vesico ureteral são fatores de risco igualmente significativos para ITU febril em pacientes com disrafismo espinhal. Os mecanismos

pelos quais essas anormalidades promovem o aumento da ocorrência de ITU na DNTUI ainda não está bem claro, mas existem várias teorias. Algumas evidências sugerem que o aumento da pressão intravesical promove uma isquemia da parede vesical, que por sua vez, pode resultar em resposta imune atrasada ou deficiente aos patógenos. Análises com animais e humanos reforçam esta teoria quando demonstram que o aumento da pressão intravesical reduz significativamente o fluxo sanguíneo, tanto na bexiga vazia quanto na bexiga cheia⁸⁵.

Outro participante importante na imunidade inata da bexiga inclui uma imunoglobulina que é secretada nas superfícies mucosas: imunoglobulina secretora A (IgA). Existem altas concentrações desta imunoglobulina nas células apicais do urotélio que funcionam principalmente aglutinando bactérias e impedindo sua adesão ao urotélio. Essa importante imunoglobulina parece estar ausente ou reduzida em pacientes com DNTUI, tornando-os mais vulneráveis à infecção⁸⁶.

Embora a maioria dos pacientes com DNTUI tenha estudo urodinâmico anormal, esses parâmetros podem ser “controlados” com sucesso, através dos medicamentos adequados e acompanhamento correto. A bexiga neurogênica é muitas vezes colonizada por bactérias, o que deve ser explicado para as famílias e cuidadores desses pacientes com DNTUI. Essa colonização torna, muitas vezes, difícil a definição da ITU nestes pacientes⁸⁷.

Após análise de vários estudos McKibben e colaboradores em 2015⁸⁵, sugeriram que para definir ITU nos pacientes com DNTUI seria necessário a presença de dois ou mais sintomas como febre superior a 38⁰C, dor abdominal, dor lombar antes não existente, dor ao fazer o cateterismo, urina com mau cheiro/turva e a presença de quantidade igual ou superior a 100.000 ufc/ml de um único germe.

A família Enterobacteriaceae representa os organismos mais comumente isolados na população com DNTUI, sendo que as espécies de E. coli e Klebsiella predominam. A E. coli constitui 50% de todas as linhagens isoladas segundo Vigil 2016⁸⁶, em dois grandes estudos embora seja em uma incidência menor do que na população geral. Nos pacientes com neuropatia observa-se a presença de germes como Pseudomonas, Proteus, Serratia e Enterococos.

Os objetivos do acompanhamento precoce, atento e periódico da DNTUI são: a diminuição da recorrência da ITU, a diminuição da incidência de cicatriz renal, a diminuição do refluxo vesico ureteral e a hidronefrose com ou sem refluxo, decorrentes dos altos níveis pressóricos na bexiga, possibilitando-se assim atingir o objetivo principal que é a preservação da função renal. Em um Estudo Sueco sobre a preservação renal nas crianças com DNTUI os autores concluíram que a pressão basal elevada, no estudo urodinâmico, é confirmada como fator de risco para lesão renal. A adesão ao tratamento e acompanhamento é sugerida como um fator importante para a saúde renal, constituindo um desafio para os cuidadores⁸⁸.

II.8.3 INVESTIGAÇÃO POR IMAGEM DO TRATO URINÁRIO

➤ Ultrassonografia Renal e de Vias Urinárias

Este exame detecta anomalias anatômicas, fornece informações sobre o parênquima renal, o tamanho dos rins, além dos ureteres, avaliação da parede vesical além de estimar volume de urina intravesical e pós-miccional.

O exame de Ultrassonografia (US) não detecta cicatriz renal e tem baixa sensibilidade diante de um quadro de pielonefrite aguda. Ele nos indica se há necessidade

de outros exames, por imagem, contudo este exame normal não exclui a existência de alterações e ele é um exame operador dependente.

Prakash et al 2017⁸⁹, relataram em seu estudo valores para a avaliação da parede da bexiga ao US que seriam 3 mm estando a bexiga cheia e 5 mm estando a bexiga vazia, os autores referem que a parede vesical ao US com medidas iguais ou superiores a esses valores são fatores de risco para trato urinário superior. Tanaka et al em 2008⁹⁰, investigando a correlação entre a espessura ultrassonográfica da parede da bexiga e os parâmetros urodinâmicos em pacientes mielodisplásicos concluíram ser a espessura da parede vesical uma ferramenta de triagem sensível no diagnóstico de fatores de risco urodinâmico para deterioração do trato urinário superior. Contudo no ICCS 2014⁹¹, os autores ressaltaram que a parede vesical alerta para problemas de enchimento e esvaziamento vesical, porém não existe um valor normal para a sua medida.

➤ Cintilografia renal estática (DMSA)

Cintilografia renal estática utiliza o ácido dimercapto-succínico marcado com tecnécio (DMSA-99mTc). A principal indicação deste estudo é a avaliação de pielonefrite e da presença de cicatriz renal, contudo também fornece informações sobre função renal relativa, ectopias e ou agenésias. Ele é capaz de fornecer o diagnóstico de pielonefrite aguda, quando realizado na fase aguda da infecção urinária febril. Contudo esta área de cicatriz identificada deverá ser reavaliada com nova cintilografia após seis meses da fase aguda, para a definição diagnóstica de cicatriz permanente ou transitória. É um exame de alta sensibilidade e alta especificidade na detecção de cicatrizes renais.

➤ Cintilografia renal dinâmica (DTPA)

Cintilografia renal dinâmica utiliza o ácido dimercapto-succínico marcado com tecnécio (DTPA) que avalia a filtração glomerular e a excreção renal. Este exame é indicado quando há a observação de hidronefrose ou ureterohidronefrose no exame de

US, frente a hipótese de processos obstrutivos. No intuito de sabermos se a obstrução é funcional ou anatômica, indicamos a cintilografia renal com DTPA com prova diurética (furosemida).

➤ Uretrocistografia miccional (UCM)

A Uretrocistografia miccional (UCM) é o exame que melhor avalia o trato urinário inferior, contudo ele é realizado mediante a cateterização da uretra por uma sonda e a infusão de contraste iodado na bexiga. Para sua realização a criança deve estar sem ITU (urinocultura - negativa). Trata-se de um exame invasivo com grande quantidade de radiação. Contudo, deve ser indicado em algumas situações como: Ureterohidronefrose para diagnóstico de processos obstrutivos, pesquisa de válvula de uretra posterior, bem como para a avaliação e classificação do grau do refluxo.

A investigação por imagem após um episódio de ITU febril deve ser individualizada para cada caso evitando-se, assim, exames invasivos, onerosos e algumas vezes desnecessários. É de suma importância considerar-se a idade da criança, para a tomada de decisão, além de uma anamnese bem-feita, do exame físico e do resultado do exame de ultrassonografia.

Na publicação da AAP de 2011⁷⁵, anteriormente citada, recomenda-se para crianças menores que 2 anos, após o primeiro episódio de ITU febril, com US renal normal, um acompanhamento clínico e coleta de urina para cultura mediante quadro de febre, com o objetivo de diagnosticar precocemente uma recorrência da ITU, iniciando-se o tratamento precocemente. Somente nos casos de recorrência da ITU, mesmo que o US seja normal, a investigação deverá prosseguir com a UCM e a cintilografia.

Outros exames para investigação do trato urinário são o Estudo Urodinâmico, discutido anteriormente, a vídeo urodinâmica (concomitância da UCM com o estudo

urodinâmico) e a Uroressonancia magnética que, em nosso meio, é um exame de alto custo sendo, por isso, pouco utilizado.

A realização da cintilografia renal com DMSA, na fase aguda da ITU febril, muitas vezes não ocorre devido a dificuldades diversas. Contudo, alguns autores preconizam que, nestes casos, seja realizado um exame de DMSA após seis meses da fase aguda no intuito de sabermos se houve ou não, cicatriz permanente.

Enfatiza-se que se faz necessário o seguimento clínico e o acompanhamento periódico de todas as crianças com ITU febril e cicatriz renal.

As diretrizes do NICE⁷⁷, desencorajam a realização de imagem de rotina de todas as crianças após uma primeira ITU, como já mencionado. A avaliação por imagem do trato urinário inferior após um episódio de ITU continua controversa; o que alimenta o debate é a relevância do refluxo vésico ureteral (RVU) e a relação causal entre ITU e cicatriz renal.

Muitos autores consideram válida a abordagem preconizada pelas diretrizes NICE no que concerne a investigação por imagem "de cima para baixo" ("*top-down*") e "de baixo para cima" ("*bottom-up*"). A abordagem "de cima para baixo" concentra-se no envolvimento renal durante a ITU, com o objetivo de eliminar ou reduzir a pielonefrite aguda, displasia ou cicatriz renal adquirida. Os proponentes da abordagem "de cima para baixo" recomendam o uso de ultrassonografia renal e de vias urinárias e cintilografia renal com ácido dimercapto-succínico (DMSA). A cintilografia com DMSA é recomendada apenas para crianças com menos de 3 anos de idade com ITU atípica ou recorrente e é realizada 4 a 6 meses após a ITU. A UCM só deve ser realizada se houver suspeita de refluxo vésico ureteral (RVU). As novas diretrizes da AAP 2016⁷⁶ também não recomendam estudos de imagem de rotina para a primeira ITU em crianças com idade entre 2 e 24 meses. No entanto, recomenda-se que lactentes febris com primeira ITU

devem realizar ultrassonografia renal e de vias urinárias para detectar anormalidades anatômicas que podem necessitar de avaliação adicional.

II. 9 A CONSTIPAÇÃO INTESTINAL

A proximidade anatômica da bexiga e da uretra com o reto torna provável que anormalidades em um sistema afetem o outro. É necessário que haja o relaxamento dos músculos do assoalho pélvico e dos esfíncteres estriados, para que a micção e a defecação ocorram de forma adequada. Mesmo quando não ocorre desordem neurológica, pode haver distúrbio da micção associado a constipação intestinal. Uma hipótese para que isso ocorra, sugere que a distensão retal na criança constipada, exerça pressão direta sobre a parede posterior da bexiga (Figura 8). Pensa-se que essa pressão leve à hiperatividade da bexiga ou à compressão mecânica da bexiga com irritação trigonal, invaginação posterior da parede da bexiga, do colo da bexiga e assim obstrua ou distenda a uretra. Uma outra teoria sugere que a inervação do esfíncter uretral e anal seja compartilhada nos reflexos sacrais do intestino. Por fim, uma terceira hipótese explica que a prolongada contração do esfíncter anal externo na presença de uma grande quantidade de fezes, acarrete contratilidade inadequada dos músculos do assoalho pélvico, promovendo alteração na dinâmica de enchimento e esvaziamento vesical⁹².

No paciente com comprometimento neurológico, em muitas ocasiões, a constipação é agravada com a mobilidade reduzida e o déficit cognitivo, devendo ser tratada preferencialmente, com o uso de medicação⁵⁹. Em nosso ambulatório damos preferência para medicação que atua na osmolaridade.

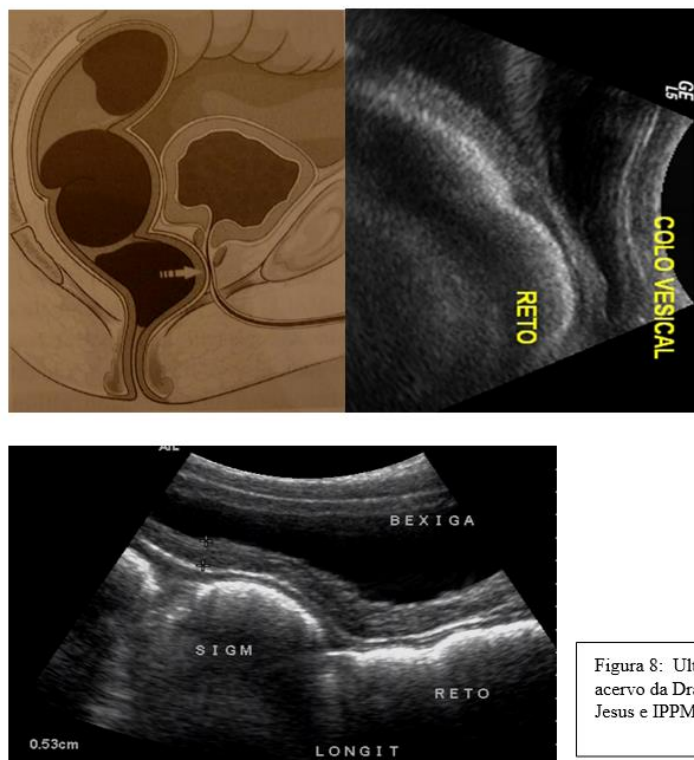


Figura 8: Ultrassonografias e esquema de livro cedidos do acervo da Dra. Claudia Renata Penna (Hospital Municipal Jesus e IPPMG-UFRJ)

É comum, na prática ambulatorial de vários Serviços de Gastroenterologia/Uronefrologia, a utilização de um cartão com a escala de Bristol (Figura 9), para mostrar aos familiares e cuidadores das crianças o aspecto das fezes. O objetivo é caracterizar a constipação intestinal. Outra forma de obter-se informação a respeito da constipação, é através do preenchimento de um questionário conhecido como Critérios de Roma, preconizado, tanto na prática clínica, como na pesquisa médica⁹³.



Figura 9: - Escala fecal de Bristol⁹⁴.

No Estudo de Azevedo e colaboradores 2021⁹⁵, com 40 crianças portadoras de SCZV, os autores encontraram 80% das crianças com DNTUI associado a disfunção intestinal. Nas crianças com relato de constipação intestinal 82,5% apresentavam relato de fezes tipo 1 ou 2 na Escala de Bristol⁹⁵.

CAPÍTULO III

III.1 JUSTIFICATIVA

Na evolução clínica urológica e após a avaliação urodinâmica de seguimento dos pacientes, observou-se que algumas crianças portadoras da SCZV apresentavam uma rápida resposta ao tratamento preconizado para DNTUI (referencial teórico pág. 32), entretanto esta evolução satisfatória não foi observada em todas as crianças. Em algumas, a resposta ao tratamento foi muito reduzida ou ausente, apesar das crianças serem

teoricamente semelhantes. Para tentar esclarecer as possíveis causas, desta diferença, e a resposta ao tratamento instituído para DNTUI nas crianças com SCZV, desenvolveu-se este estudo.

III.2 HIPÓTESE

Entre os pacientes com SCZV existem fatores específicos da doença que interferem na resposta ao tratamento da DNTUI.

III.3 OBJETIVOS

III.3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a existência de fatores de interferência para a resposta ao tratamento urológico nas crianças portadoras de SCZV.

III.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Identificar o perfil sociodemográfico; clínico; neurológico e urológico dos pacientes acompanhados;
- 2- Avaliar o efeito do tratamento nas variáveis de risco urológico;
- 3- Avaliar o efeito dos fatores sociodemográficos, clínicos e neurológicos na resposta ao tratamento urológico de pacientes com SCZV e DNTUI.

CAPÍTULO IV - METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, realizado a partir da coorte de crianças com diagnóstico confirmado de Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZV) e disfunção neurogênica do trato urinário inferior (DNTUI), tratadas nos ambulatórios de Urodinâmica e Neurologia do IFF no período de 2015 a 2021.

A confirmação da SCZV, nestas crianças, se deu a partir do diagnóstico sorológico e/ou clínico, e radiológico do SNC. O conceito da síndrome é baseado na presença de calcificação intracraniana, volume cerebral diminuído, podendo apresentar microcefalia já ao nascer ou posteriormente, além de anomalias estruturais do SNC. De acordo com Teixeira et al, existem alterações no SNC necessárias para que se estabeleça o diagnóstico da síndrome⁹⁶. (referencial teórico pág. 20 e 23-29)

A existência da DNTUI foi confirmada através de protocolo específico¹¹, desenvolvido com base na experiência adquirida no setor de urodinâmica e de radiologia pediátrica, que desde 1995 vem acompanhando pacientes com DNTUI de origem congênita, incluindo obrigatoriamente a realização da avaliação urodinâmica, considerada padrão ouro, para este diagnóstico.

As avaliações neurológicas foram confirmadas a partir dos prontuários médicos e banco de dados do Serviço de Neurologia do IFF.

IV.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico confirmado de SCZV e DNTUI acompanhados nos ambulatórios especializados de Urodinâmica e de Neurologia

do IFF, que tenham realizado a primeira avaliação urodinâmica diagnóstica e pelo menos mais uma, após o tratamento.

Foram excluídos. 1- Pacientes que também apresentavam outras patologias além da SCZV, que pudessem acarretar DNTUI; 2- Pacientes com diagnóstico de outras infecções congênicas no SNC como TORSCHS (toxoplasmose, rubéola, sífilis, citomegalovírus, herpes vírus); 3- Pacientes com história de sofrimento fetal.

A coleta de dados se deu a partir das informações obtidas na ficha especificamente desenvolvida para esta pesquisa, seguindo o roteiro discriminado abaixo.

IV.2 COLETA DE DADOS DO AMBULATÓRIO

O instrumento para a coleta de dados foi a ficha própria desenvolvida para a pesquisa (APÊNDICE I). Esta foi construída a partir da revisão das variáveis existentes em outras fichas utilizadas para assistir os pacientes com SCZV nos ambulatórios de urodinâmica e neurologia pediátrica do IFF. O conteúdo destas foi conjugado para permitir a inserção das informações necessárias para responder aos objetivos da pesquisa.

As fichas foram preenchidas a partir da busca ativa do prontuário médico nos ambulatórios de neurologia e urodinâmica, bem como complementadas durante as consultas clínicas no ambulatório de urodinâmica. O acompanhamento das crianças no ambulatório de urodinâmica ocorreu a cada três meses e caso apresentassem alguma intercorrência poderiam vir à consulta sem agendamento prévio nos dias de funcionamento do ambulatório (responsáveis cientes).

A fim de entender a importância dos dados selecionados para avaliar a evolução dos pacientes e os critérios utilizados na seleção dos dados a serem pesquisados, os exames e mecanismos fisiológicos e patológicos foram descritos no referencial teórico.

As variáveis epidemiológicas e clínicas utilizadas para identificar o perfil dos pacientes acompanhados e responder ao objetivo 1 estão descritas a seguir.

VI .2.1 VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

- Idade do encaminhamento ao ambulatório de urodinâmica - Para esta avaliação: considerou-se se o paciente foi encaminhado durante seu primeiro ano de vida, ou após este período, uma vez que achados recentes demonstram que tratar pacientes com DNTUI de origem congênita dentro do primeiro ano de vida, pode reduzir em até três vezes os fatores de risco urodinâmico que determinam dano renal⁶³;
- Época da exposição ao Zika Vírus - Para esta avaliação: os pacientes foram divididos de acordo com o trimestre em que se deu a exposição vertical ao vírus. Segundo a literatura, quanto mais precoce ocorrer a exposição vertical ao vírus, maior o comprometimento neurológico ^{3,35,97};
- Escolaridade Materna - Para esta avaliação: utilizou-se o critério de conclusão do ensino fundamental que é de 8 anos. Assim sendo, a escolaridade materna foi classificada em até 8 anos, ou superior a 8 anos. O tempo de estudo materno parece ser um fator que interfere na evolução da criança⁹⁸;
- Perímetro Cefálico (PC) ao nascimento - Para esta avaliação: a definição do PC, foi pelo Z score⁹⁹ como descrito no referencial teórico, definindo microcefalia leve como PC menor que dois desvios padrões para a mesma idade gestacional e o mesmo sexo (< -2 escores Z), e microcefalia grave como < -3 escores Z;
- Estado nutricional atual (Z score)⁹⁹- Para esta avaliação: As crianças foram classificadas como desnutridas ou sem desnutrição. Dados na literatura, embora escassos, sugerem que o comprometimento pondero-estatural das crianças com SCZV

é proporcional ao grau do comprometimento neurológico independente da presença da microcefalia¹⁰⁰;

- Dilatação Ventricular - Para esta avaliação: A presença na tomografia computadorizada de crânio (TC) ou na ressonância magnética de crânio (RM) de qualquer grau de ectasia ventricular pela avaliação radiológica;
- Outras patologias corticais - Para esta avaliação: A presença dos achados descritos quer na TC ou na RM como córtex afilado e/ou córtex espessado e/ou esquizecefalia e/ou defeito de migração e/ou presença de calcificações.
- Síndrome Cortical - Para esta avaliação: A presença de crises convulsivas, alterações neurosensoriais ou atrasos globais no desenvolvimento neuropsicomotor, incluindo as manifestações de hiperexcitabilidade, irritabilidade e hipertonia generalizada.
- Síndrome Epiléptica - Para esta avaliação: A presença dos achados como a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas secundários a atividade neuronal cerebral anormal excessiva ou síncrona, associadas a alterações características ao VEEG¹⁰¹;
- Artrogripose múltipla congênita - Para esta avaliação: A presença dos achados de múltiplas contraturas articulares que afetam duas ou mais áreas do corpo de forma não progressiva e presente desde o nascimento^{30,31}.

Ainda para responder ao objetivo 1, o perfil urológico dos pacientes foi avaliado através das seguintes variáveis urológicas (Tabela 2a)

IV.2.2 VARIÁVEIS UROLÓGICAS

- Pressão vesical máxima (PVM) - É medida durante a cistometria, na capacidade vesical máxima. O nível de risco para o trato urinário superior é considerado aumentado quando a PVM for superior a 40 cm H₂O; (referencial teórico pág. 48)
- Capacidade vesical máxima (CVM) - É medida durante a cistometria, quando a capacidade vesical é atingida, sempre avaliada considerando-se a capacidade esperada para a idade da criança, calculada pela fórmula¹⁰²: **CV= (30 x Idade da criança+30) em ml**. O nível de risco para o trato urinário superior é considerado aumentado quando a CVM está abaixo dos 50% da capacidade vesical esperada para a idade da criança;
- Complacência vesical - É calculada pela fórmula $\Delta V/\Delta P$, onde ΔV é a variação entre a capacidade vesical máxima e a capacidade vesical inicial e ΔP é a variação entre a pressão vesical máxima e a pressão vesical inicial. Para aferir se a complacência vesical está adequada para a idade do paciente, calcula-se a complacência vesical esperada para a idade. Mede a capacidade da bexiga para encher sob baixa pressão, o que é essencial para o bom funcionamento do sistema urinário. Para isso, considerou-se como pressão vesical máxima o limite de risco (40 cmH₂O) e como a capacidade vesical máxima a esperada para a idade do paciente no momento do exame. O nível de risco para o trato urinário superior é considerado aumentado quando a complacência for igual ou inferior a 50% da complacência esperada para a idade.
- Resíduo pós-miccional (RPM) - É definido como o volume de urina que permanece na bexiga após a micção. Avaliado no final da avaliação urodinâmica e/ou nas consultas ambulatoriais de urodinâmica, após a micção. Deve ser verificado sempre em relação à capacidade vesical máxima medida durante o exame. O nível de risco para o trato

urinário superior é considerado aumentado quando o RPM for igual ou superior a 20% da CVM da criança.

- Infecção do trato urinário (ITU): Considerou-se tal diagnóstico quando da presença de uma espécie de bactéria cujo número de colônias foi igual ou superior a 1000 UFC/ml, com coleta de urina realizada por cateterismo vesical⁷⁸.
- Constipação intestinal: Considerou-se pela identificação de que a criança apresenta fezes semelhantes as figuras 1 ou 2 da escala de Bristol mostrada ao acompanhante durante a consulta^{94,95}.
- US renal e de vias urinárias: Considerou-se como critérios de risco: a presença de dilatação do sistema pielocaliciano e/ou presença de bexiga com parede espessada (maior ou igual a 0,3 cm com a bexiga cheia). (referencial teórico pág. 44)
- Presença de criptorquidia: Considerou-se quando da não localização do testículo na bolsa testicular decorrente da sua não descida ou da sua não permanência no interior da bolsa⁴³.

Visando responder ao objetivo 2: Para avaliar o efeito do tratamento para DNTUI nas variáveis de risco urológico (Tabela 2b)

O tratamento dos pacientes, se baseou na avaliação urológica e urodinâmica conforme o protocolo do setor, sendo o mesmo utilizado para todos os pacientes com DNTUI de origem congênita assistidos no Ambulatório e definido a seguir.

- ✓ Uso de anticolinérgicos, indicado nos casos de bexiga hiperativa e baixa complacência vesical. A droga mais utilizada, para este fim, é a oxibutinina por via oral, na dose de 0,5 mg/kg/dia podendo ser dividida em duas, três ou quatro tomadas diárias. Embora possam existir efeitos colaterais como rubor facial,

aumento de temperatura corporal e boca seca, é a droga de primeira escolha.
(referencial teórico pag.34 e 35)

- ✓ Realização do cateterismo intermitente limpo (CIL), indicado nos casos de resíduo pós-miccional superior a 20% da CVM; após treinamento a mãe/responsável/ cuidador realiza o esvaziamento vesical periódico com uso de uma sonda cujo calibre é indicado de acordo com a idade/ tamanho do paciente na ocasião do treinamento pela equipe de enfermagem. É recomendado o esvaziamento periódico através do CIL a cada três a quatro horas. (referencial teórico pág. 35)
- ✓ Uso de laxantes nos casos de constipação intestinal quando referido aspecto das fezes tipo 1 e/ou 2 na Escala de Bristol, conforme referencial teórico. Utiliza-se o PEG/polietilenoglicol (laxante osmótico minimamente absorvido pelo organismo) na dose de 0,5g/kg + 200ml de água pela manhã (dose única diária).
- ✓ Uso de antibiótico para a ITU, quando esta esteve presente. Tratamos a ITU sintomática e não a bacteriúria assintomática, conforme discutido no referencial teórico.
- ✓ A adesão ao tratamento foi avaliada durante o acompanhamento a partir de informações colhidas no prontuário médico (ficha própria do setor de urodinâmica) sendo consideradas a assiduidade às consultas agendadas, a realização de exames programados além do uso contínuo das medicações prescritas e/ou a realização do CIL.

IV.3 CRITÉRIOS DE ANÁLISE

A evolução dos parâmetros de risco urodinâmico foi medida comparando-se a primeira e a segunda avaliação. (Tabela 3)

Para responder ao objetivo 2, avaliamos os fatores de risco urodinâmico que são:

- ✓ pressão vesical aumentada;
- ✓ complacência vesical diminuída;
- ✓ capacidade vesical diminuída;

Além dos fatores de risco urodinâmico, avaliamos os seguintes parâmetros:

- resíduo pós-miccional aumentado;
- presença de infecção do trato urinário;
- presença de alterações no ultrassom renal e de vias urinárias como ureterohidronefrose e/ou espessamento da parede vesical (superior a 0,3 cm com a bexiga cheia).

Após comparar a urodinâmica 1 com a urodinâmica 2, de cada paciente com ele mesmo, os pacientes foram subdivididos em Grupo A e Grupo B. (Tabela4)

Grupo A: As crianças que apresentaram melhora dos parâmetros Urodinâmico de risco com o tratamento;

Grupo B: As crianças que não apresentaram melhora com o tratamento instituído.

Foi considerado como alguma melhora (grupo A), quando o paciente evoluiu com melhora da pressão vesical e/ou da complacência vesical e/ou da capacidade vesical, após o tratamento. Por outro lado, foi considerado sem melhora urológica (grupo B) quando

não houve melhora de nenhum dos parâmetros urodinâmicos, isto é: na pressão vesical, na capacidade vesical e na complacência vesical. (Tabelas 4 e 5)

Para responder ao objetivo 3, foi realizada a análise comparativa dos grupos A e B com as variáveis de interferência: sociodemográficas, clínicas e neurológicas (Tabela 6).

IV.4 ARMAZENAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

Os dados registrados na ficha clínica específica do estudo (APÊNDICE I-II) foram transcritos para banco de dados em Excel. As análises dos dados foram realizadas com o programa SPSS 22. As variáveis categóricas foram descritas pelas frequências de ocorrência e as numéricas pela média e desvio padrão. A comparação entre os grupos se deu pelo teste do qui quadrado. Todas as análises foram realizadas considerando-se o nível de significância do *P-value* < 0,05.

IV.5 QUESTÕES ÉTICAS

Estudo aprovado pelo CEP-IFF sob CAAE 60168616.4.0000.5269. A participação dos pacientes foi autorizada pelo responsável legal firmada por assinatura do termo de consentimento, após todos os esclarecimentos sobre o estudo. (ANEXO II e III)

Este projeto faz parte do projeto institucional: “Exposição Vertical ao Zika Vírus e suas consequências no neurodesenvolvimento da criança” previamente cadastrado no CEP-IFF sob CAAE: 52675616.0.0000.5269 coordenado pela Pesquisadora: Prof. Dra. Maria Elisabeth Lopes Moreira

CAPÍTULO V - RESULTADOS E DISCUSSÃO

A coorte do ambulatório de Urodinâmica do IFF incluía inicialmente 108 pacientes portadores da Síndrome congênita do Zika vírus. Destes, 53 atenderam aos critérios de inclusão do estudo, mas 3 foram excluídos por apresentarem viés de confundimento: um nasceu com mielomeningocele e dois apresentaram sofrimento fetal grave no parto, um inclusive com histórico de ter ficado em ventilação mecânica por 18 dias no período neonatal. Assim, 50 crianças foram incluídas, sendo 25 do sexo feminino; todas com constatação sorológica e/ou clínica, além de radiológica do sistema nervoso central (SNC) comprovando a SCZV.

No início do acompanhamento das crianças portadoras de SCZV no IFF, era notória sua presença nos corredores dos ambulatórios, pois eram crianças extremamente irritadas que admitiam um choro peculiar, externando desorganização neurossensorial que depois passou a ser abordada pela Terapia Ocupacional e Fisioterapia. Tais crianças, com microcefalia severa, eram muito semelhantes entre si. A microcefalia era diferente daquela que conhecíamos das outras TORSCH. Essa notoriedade foi diminuindo com o passar do tempo, à medida em que as terapias de organização e reabilitação foram fazendo parte das vidas destas famílias e as crianças foram, de certo modo, ficando menos irritadas. As crianças foram se misturando às tantas outras de complexidade semelhante em nosso ambulatório. (observações da autora).

Com o intuito de responder aos objetivos do estudo primeiramente foi traçado o perfil do grupo (Tabela 1), em seguida o seu perfil urológico com os resultados do primeiro estudo urodinâmico (Tabela 2a).

Após a intervenção terapêutica e os resultados do segundo estudo urodinâmico (Tabela 2b) foi realizada a análise comparativa entre os dois momentos, antes e após o

tratamento instituído (Tabela 3). Seguido a isso, as crianças foram subdivididas em dois grupos. No grupo A incluiu-se as crianças que apresentaram melhora em pelo menos um parâmetro urodinâmico e no grupo B as crianças que não apresentaram nenhuma melhora destes parâmetros (Tabela 4). Com o propósito de avaliar o efeito dos fatores apreciados no estudo na resposta ao tratamento, foi realizada a análise entre os grupos A e B e as variáveis selecionadas (Tabela 6).

Visando responder ao objetivo 1, e identificar o perfil dos pacientes acompanhados utilizamos os dados descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Perfil Não urológico dos pacientes acompanhados

VARIÁVEIS		CRIANÇAS PORTADORAS DE SCZV COM 2 avaliações URODINÂMICAS	
		n=50 (25 meninas e 25 meninos)	
VARIÁVEIS NÃO UROLÓGICAS	Intervalo	Número	Percentual
Idade do encaminhamento urológico	6-12 meses	23	46%
	>12-24 meses	27	54%
Época da exposição ao ZIKV	1º trimestre	35	70%
	2º trimestre	3	6%
	3º trimestre	3	6%
	Sem conhecimento de sintomas na gestação	9	18%
Idade materna no parto	<18 anos	3	6%
	18-36 anos	43	86%
	>36 anos	4	8%
Escolaridade materna	< 8 Anos de Estudo	43	86%
	≥8 Anos de Estudo	7	14%
PC ao nascimento Z score	SEM Microcefalia	1	2%
	COM Hidrocefalia	2	4%
	COM Microcefalia Leve a moderada	16	32%
	COM Microcefalia GRAVE	31	62%
Grau nutricional atual Z score	SEM Desnutrição	12	24%
	COM Desnutrição	38	76%
Gastrostomia (GTT)	SIM	10	20%
	NÃO	40	80%
Dilatação ventricular e/ou outras patologias corticais	SIM	45	90%
	NÃO	5	10%
Síndrome Cortical	SIM	48	96%
	NÃO	2	4%
Síndrome Epiléptica	SIM	43	86%
	NÃO	7	14%
Artrogripose	SIM	6	12%
	NÃO	44	88%

A idade predominante, das crianças no momento do encaminhamento urológico foi superior a doze meses (54%).

A maioria das crianças deste estudo (70%) apresentou predomínio de exposição vertical no primeiro trimestre da gestação, embora 18% não tenha sabido referir quando houve a exposição. De acordo com a literatura, as crianças que tiveram a exposição vertical ao Zika vírus no primeiro trimestre da gestação são as mais comprometidas^{3,35,97}. Isto poderia explicar a severidade das sequelas observadas nestas crianças, uma vez que corresponde ao período embrionário de maior importância para a formação de órgãos. (referencial teórico pág. 24)

A maioria das mães tinha entre 18 e 36 anos de idade (86%), no momento do parto e tempo de escolaridade menor que oito anos de estudo (86%).

O grupo totalizou 47 crianças com microcefalia e três sem. Destas, duas evoluíram com hidrocefalia, sendo submetidas à derivação ventrículo peritoneal (DVP) e a terceira apresentava-se com PC normal ao nascimento. A análise do Perímetro Cefálico (PC)⁹⁹ pelo score Z mostrou que a maioria das crianças apresentava microcefalia grave.

Na história de parto e nascimento das crianças, observou-se que a maioria nasceu a termo e AIG (adequado para a idade gestacional), tendo como média de peso ao nascimento, 2750 gramas (DP \pm 417) mediana 2757 gramas. (registros retirados da anamnese do parto) Contudo quando da época do encaminhamento urológico, 76% das crianças apresentavam algum grau de desnutrição.

Na tentativa de minimizar os problemas nutricionais e até para melhorar a via de administração dos fármacos anticonvulsivantes, o procedimento cirúrgico da gastrostomia foi indicado para um grande número de crianças. Entretanto, somente 10 crianças deste estudo, foram gastrostomizadas, devido à falta de consentimento das famílias para a realização desta intervenção.

As crianças do estudo, do ponto de vista da gravidade das alterações neurológicas, eram muito semelhantes - a maioria (90%), apresentava dilatação ventricular e/ou outras

patologias corticais tais como a esquizencefalia; foram igualmente frequentes a presença da Síndrome Cortical observada em 96% das crianças e a Síndrome Epiléptica em 86% delas (Tabela1).

Uma outra alteração encontrada na SCZV foi a artrogripose múltipla congênita (AMC). Neste estudo, tal ocorrência esteve presente em 12% das crianças (Tabela1).

Ainda para responder ao objetivo 1, o perfil urológico dos pacientes foi avaliado através das seguintes variáveis urológicas (Tabela 2a).

Observou-se que a maioria das crianças apresentava a PVM acima de 40 cm de H₂O (74%), ou seja, de risco para o trato urinário superior. Os outros parâmetros de risco, tais como a CVM baixa, esteve presente em 46% do grupo e a complacência baixa foi encontrada em 30%. O resíduo pós-miccional igual ou superior a 20% da capacidade vesical máxima no momento do exame esteve presente em 46% das crianças. Gerando risco adicional para ITU.

O histórico de ITU ocorreu em 11 crianças, correspondendo a 22%. Entre as 24 crianças (48%), com US renal alterado 23 (46%) apresentavam espessamento de parede vesical (superior a 0,3 cm) e uma (2%) tinha ureterohidronefrose. O exame de cintigrafia renal com DMSA e DTPa (99mtechnetium dimercapto-succínico) foi indicado, para dois pacientes, um por apresentar pielonefrites recorrentes e ureterohidronefrose, e o outro por suspeita de agenesia renal unilateral. Não houve evidência de cicatriz renal no primeiro paciente e obteve-se a comprovação da agenesia renal na criança onde havia a suspeita ultrassonográfica. Indicou-se a uretrocistografia miccional apenas para o paciente que possuía ureterohidronefrose ao US; contudo, não comprovou o refluxo vesico ureteral.

A criptorquidia foi outra alteração urológica encontrada, presente em 24% dos meninos deste estudo. Este percentual foi maior do que o descrito na população em geral,

apesar de ter ocorrido em menor número quando comparado ao relato de outras coortes^{9,44}. (referencial teórico pág.33)

Tabela 2a: Perfil urológico dos pacientes

VARIÁVEIS UROLÓGICAS		AVALIAÇÃO INICIAL n=50	
		Número	Percentual
Pressão vesical máxima	≥40 cm H ₂ O	37	74%
	< 40 cmH ₂ O	13	26%
Capacidade vesical para a idade	≤ 50% da CV esperada para a idade	23	46%
	>50% da CV esperada para a idade	27	54%
Complacência vesical	≤ 50% da esperada para a idade	15	30%
	>50% da esperada para a idade	35	70%
Resíduo pós-miccional	≥20% da capacidade vesical	23	46%
	< 20% da capacidade vesical	27	54%
Infecção do trato urinário	SIM	11	22%
	NÃO	39	78%
US renal e de vias urinárias	NORMAL	26	52%
	URETEROHIDRONEFROSE	1	2%
	PAREDE ESPESSADA (≥ 0,3 cm)	23	46%
Presença de CRIPTORQUIDIA	SIM	06	24%
	NÃO	19	76%

Analisando-se o comportamento das variáveis urodinâmicas desde o primeiro momento, do estudo, constatou-se a presença da pressão vesical aumentada em 74% das crianças. Esse aumento do nível pressórico é danoso para o trato urinário superior, uma vez que isto impede que haja a drenagem dos ureteres, o que contribui para a formação da ureterohidronefrose, mesmo sem refluxo vésico-ureteral.

Essa propagação de pressão alta a nível de pelve renal e cálices propicia um processo inflamatório no parênquima renal com posterior fibrose e processo cicatricial irreversível. Tal evento foi muito bem documentado em primatas desde 1983, inclusive com análise histopatológica, por Mendoza et al¹⁰³. Os autores concluíram que a constante elevação da pressão intravesical, é transmitida a nível ureteral, o que irá provocar

diminuição da pressão tubular com refluxo intrarrenal, além de redução da pressão de filtração glomerular e diminuição do fluxo sanguíneo nas arteríolas eferentes. O resultado poderá causar uma alteração isquêmica com nefrite intersticial¹⁰³. Constatou-se este efeito mecânico quando foi realizado o exame de uretrocistografia miccional (UCM) na criança que apresentou ureterohidronefrose no primeiro exame de US (Tabela 2a). Ainda que o US tenha mostrado ureterohidronefrose, não houve refluxo vésico-ureteral na UCM.

Visando responder ao objetivo 2: Para avaliar o efeito do tratamento para DNTUI nas variáveis de risco urológico (Tabelas 2b e 3).

Após a realização do segundo exame de urodinâmica (Tabela 2b), foi efetuada a análise comparativa dos resultados dos exames antes e após o tratamento, comparando a evolução de cada paciente com ele mesmo (Tabela 3).

Tabela 2b: Perfil urológico dos pacientes acompanhados após o tratamento

VARIÁVEIS UROLÓGICAS		CRIANÇAS PROTADORAS DE SCZV NA SEGUNDA AVALIAÇÃO URODINÂMICA n=50	
		Número	Percentual
Pressão vesical máxima	≥40 cm H ₂ O	28	56%
	< 40 cmH ₂ O	22	44%
Capacidade vesical para a idade	≤ 50%da CV esperada para a idade	16	32%
	>50%da CV esperada para a idade	34	68%
Complacência vesical	≤ 50%da esperada para a idade	14	28%
	>50%da esperada para a idade	36	72%
Resíduo pós-miccional (uma criança não urinou ao final do exame)	≥20% da capacidade vesical	25	51%
	< 20% da capacidade vesical	24	49%
Infecção do trato urinário	SIM	17	34%
US renal e de vias urinárias (Três crianças não completaram o segundo exame) n=47	Normal	33	70%
	Ureterohidronefrose	01	2%
	Parede Espessada (≥0,3 cm)	13	28%

Quando se comparou o primeiro estudo urodinâmico (antes do tratamento) com o segundo (após o tratamento) (Tabela 3), observou-se que as crianças do estudo

melhoraram com redução estatisticamente significativa, tanto no que diz respeito à pressão vesical quanto aos outros parâmetros de risco urodinâmico.

Tabela 3: Evolução urológica dos pacientes

Avaliação urodinâmica	1ª avaliação	2ª avaliação	<i>P-value</i>
Número de pacientes com PV Max acima 40cm H ₂ O	37 (74%)	28 (56%)	0,001
Número de pacientes com CV Max abaixo de 50% da capacidade esperada para a idade	23 (46%)	16 (32%)	0,001
Número de pacientes com Complacência vesical abaixo de 50% da esperada para a idade	15 (30%)	14(28%)	0,000
Número de pacientes que após a micção retiveram mais de 20% da capacidade vesical máxima	23 (46%)	25 (51%)	0,10
Ultrassonografia: na primeira avaliação n=50; na segunda avaliação n=47			
	1ª avaliação	2ª avaliação	<i>P-value</i>
Número de pacientes com US normal	26 (52%)	33(70%)	
Número de pacientes com parede vesical espessada (≥0,3cm)	23(46%)	13(28%)	
Número de pacientes com ureterohidronefrose	01(2%)	01(2%)	0,076
Avaliação laboratorial n=50			
	1ª avaliação	2ª avaliação	<i>P-value</i>
Número de pacientes com ITU	11(22%)	17 (34%)	0,017

O percentual de crianças com pressão vesical máxima de risco diminuiu entre os exames. No primeiro exame, 74% das crianças apresentavam PVM acima de 40 cm H₂O. No segundo exame esse percentual baixou para 56%. Igualmente, a capacidade vesical máxima melhorou aumentando em relação à esperada para a idade no segundo exame. No primeiro exame, 46% das crianças apresentavam CVM abaixo de 50% da capacidade esperada para a idade, este percentual caiu para 32% no segundo exame e com relação a complacência vesical, também constatou-se melhora com percentual de crianças com complacência vesical abaixo de 50% da esperada para a idade reduzido de 30 para 28%.

Isso se deu pela boa resposta ao tratamento instituído, com o uso da medicação anticolinérgica, associado ao cateterismo intermitente limpo, em algumas situações. Quando é indicada a medicação anticolinérgica na bexiga hiperativa, seja por SCZV ou não, tem-se como objetivo a redução da amplitude da contração da musculatura detrusora,

a diminuição das contrações involuntárias além da promoção de uma “ampliação volumétrica química” da bexiga.

Os anticolinérgicos administrados por via oral compreendem as medicações de primeira escolha para a bexiga hiperativa⁷³. (referencial teórico pág.49 e 50) Quando se realizou a análise do *Chi-square* em relação aos exames pré-tratamento e pós-tratamento observou-se que a PVM ($p= 0.001$); a CVM ($p=0.001$); e a complacência vesical ($p=0.000$) admitiram significância estatística. Isso confirmou que a intervenção medicamentosa foi de importância significativa para a melhora do padrão de risco para o trato urinário superior. Portanto, essas crianças responderam bem a medicação do ponto de vista urológico e de forma estatisticamente significativa, apesar de ter havido um subgrupo que não respondeu de forma tão favorável.

A literatura sinaliza que a DNTUI é considerada uma ameaça para os rins, caso não seja abordada de forma adequada^{65,88,104}. O objetivo do tratamento é preservar a função renal. Para isso, é importante manter a bexiga sob baixa pressão e livre de infecção. (referencial teórico pág. 47)

Manter um bom esvaziamento vesical é igualmente importante, mas observamos uma tendência de aumento no resíduo pós-miccional após o tratamento (Tabela 3). A ampliação da capacidade vesical e a redução da pressão vesical causadas pelo anticolinérgico são extremamente benéficas para o trato urinário superior. Contudo, um dos efeitos indesejados do uso dos anticolinérgicos é o relaxamento exacerbado da bexiga o que reduz a capacidade de esvaziamento vesical e acarreta resíduo pós-miccional. Esta provavelmente, é a causa do RPM encontrado em alguns pacientes deste estudo, Tal ocorrência deve ser tratada através do cateterismo intermitente limpo. No primeiro exame havia 46% dos pacientes com RPM aumentado e no segundo este número havia subido

para 51%. Contudo não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos e será necessário observar esta evolução.

Encontrou-se a ocorrência de ITU em 22% da amostra no primeiro momento e 34% no segundo. No estudo realizado por nosso grupo em 2021¹², igualmente se observou aumento da recorrência da ITU. Justificou-se este aumento por dois fatores, o primeiro: quando foi iniciado o acompanhamento as famílias/cuidadores foram instruídos a observarem qualquer mudança na coloração e/ou odor da urina e mediante quadro febril sem causa aparente, não deixar de coletar urocultura por sonda, o que alertaria mais às famílias e aos pediatras a investigar a ITU; o segundo fator estaria relacionado ao aumento indesejado do resíduo pós-miccional, como referido no parágrafo anterior, associado a não utilização do CIL.

Pereira e colaboradores 2020¹⁰⁵, descreveram bem o comprometimento complexo do SNC fazendo classificações deste em corticoespinal, neuromuscular e dissinérgico, correlacionando com as comorbidades. Os autores encontraram uma maior incidência de ITU (antes do uso de medicação para tratamento urológico) no grupo com alterações corticoespinais, sendo citada a indicação de acompanhamento urodinâmico¹⁰⁵. Não foi realizada esta divisão neurológica em nosso grupo.

O cateterismo intermitente limpo foi indicado para 14 crianças, mas o procedimento foi realizado em apenas 11. Para a prática do procedimento essas famílias/cuidadores foram orientadas utilizando-se para tal de bonecos/manequins pela enfermeira chefe do setor de urodinâmica e receberam uma cartilha própria do setor para o esclarecimento de dúvidas. Após a realização do procedimento pelo responsável, na sua própria criança com sucesso, era agendada uma nova consulta de enfermagem para que a técnica fosse novamente avaliada.

Araújo 2010¹⁰⁶, considerando os cuidados maternos das crianças com mielomeningocele, em relação ao CIL cita: “*A mãe precisou adquirir um novo repertório de conhecimentos para ser capaz de cuidar do seu bebê*”. A maior causa de DNTUI é a mielomeningocele. (referencial teórico pág. 50) Estes pacientes, dependendo do nível da lesão, apresentam hipossensibilidade na região do períneo o que de alguma maneira facilita a realização do cateterismo. Já os pacientes com SCZV, além de terem, em geral, sensibilidade perineal normal, também apresentam, em muitas situações, maior espasticidade e irritabilidade, o que pode dificultar a técnica do CIL, além do que, se torna mais um procedimento para esta família realizar, razão pela qual, é de suma importância um acolhimento e explicação bem detalhada sobre a necessidade do CIL; do contrário, não será obtido sucesso na adesão ao procedimento.

A literatura sinaliza que a preservação da função renal é o principal objetivo do tratamento e neste contexto o CIL exerce um papel importante na prevenção da ITU e na redução da PVM¹⁰⁷. (referencial teórico pág. 50) Contudo o CIL continua a ser um grande desafio nas crianças com SCZV¹². Infelizmente, ainda existe o mito da passagem da sonda ser responsável por causar infecção urinária. Por essa razão, a indicação deste procedimento, deve ser muito bem explicada às famílias, cuidadores e pediatras de um modo geral, além de melhorar a adesão ao procedimento.

No Estudo do Instituto Amorim Neto, em Campina Grande ¹⁰⁵, no qual foram incluídas 75 crianças (média das idades 33 meses) os autores encontraram ITU em 44%. Já no estudo do Instituto Santos Dumond em Macaíba⁹⁵, a incidência de ITU se deu em 47,5% das crianças (média das idades 43 meses). Ambos os estudos observaram uma maior proporção de casos de ITU do que no presente estudo. Entretanto, há que se considerar que os estudos de Campina Grande e Macaíba ocorreram com crianças mais velhas e antes de qualquer tratamento, respaldando a ideia de que a intervenção precoce

tende a atuar como um fator protetor e a importância do acompanhamento urológico nas crianças com SCZV.

Cabe ressaltar que o germe mais comumente encontrado nos episódios de infecção do trato urinário presentes nas crianças, foi a E. Coli seguida pela Klebsiella Pneumoniae, Proteus Mirabilis e Pseudomonas, sendo os dois últimos em menor incidência. Esse achado vai de encontro à literatura na população em geral, considerando-se dois estudos relatados por Vigil 2016⁸⁶, onde os autores encontraram a E. Coli em 50% dos casos.

Alguns autores relatam haver diferença na incidência dos germes na população geral e naquela com DNTUI. McKibben e colaboradores em 2015⁸⁵, descreveram um estudo em pacientes mielodisplásicos no qual a E. Coli foi encontrada em 18% dos pacientes sintomáticos comparando-se com a incidência de 75% a 95% na população geral.

Há que se pensar na ITU ocorrendo na criança com DNTUI e nas situações que a envolvam. Caso haja relato de internação e/ou algum procedimento cirúrgico, por exemplo, deve-se pensar em germes hospitalares, tais como a Pseudomonas e não na E. Coli. A importância de relatarmos ter sido a E. Coli, o germe mais comumente encontrado na casuística de ITU, entre as crianças do estudo, e a relevância de se contextualizar a ITU é justificada pela necessidade de pensar-se no germe para a definição do tratamento. Em geral, a opção pelo antibiótico mais adequado a cada caso de ITU dá-se com base neste conhecimento, na grande maioria das vezes, já que nem sempre é possível aguardar o resultado do antibiograma, que só estará disponível em 48 a 72 horas após o envio do material (urina) ao laboratório.

A ITU na criança com DNTUI é mais complexa do que quando ocorre na criança com trato urinário inferior normal. (referencial teórico pág. 57) Somado a isso, nas crianças portadoras de SCZV ainda há mais um agravante que é a baixa ingestão hídrica

pela dificuldade de deglutição. Muitas vezes foi orientado o uso de espessantes e volumes pequenos de líquido a cada hora. Isso não ocorreu nas crianças submetidas à GTT, mas foram apenas 10 neste estudo.

A dificuldade de ingesta hídrica aliada ao fato de ser extremamente laborioso o ato de alimentar tais crianças sem GTT, e ainda considerando-se pouca mobilidade das mesmas, corroboram para a constipação intestinal.

Encontrou-se ocorrência de constipação intestinal em 56% das crianças do estudo. Esse achado vai de encontro ao estudo anterior do nosso grupo onde, coincidentemente, observou-se constipação também em 56% dos casos¹². Azevedo e colaboradores encontraram uma incidência ainda maior. Os autores relataram a presença de disfunção intestinal e vesical em 80% das crianças⁹⁵. Contudo, não se pode afirmar que estas crianças sejam portadoras de intestino neurogênico. Seria necessário a realização de manometria anorretal para tal afirmação. As crianças deste estudo não foram submetidas a este exame. O que se sabe é que o tratamento da constipação melhora o esvaziamento da bexiga e diminui a ITU (referencial teórico pág. 63) e constatou-se que as crianças do estudo que foram gastrostomizadas melhoraram a função intestinal.

Na observação da evolução do exame de Ultrassonografia renal e vias urinárias viu-se uma melhora importante da alteração da parede vesical. Observou-se no primeiro momento 26 exames normais dos 50 realizados, totalizando 52% de exames normais e no segundo momento 33 exames normais dos 47 realizados, totalizando 70% de exames normais.

Em ambos os momentos (antes e após o tratamento) observou-se um exame com hidronefrose. Contudo, cabe ressaltar que não se tratou da mesma criança. A ureterohidronefrose diagnosticada no primeiro exame, de uma das crianças, não estava mais presente no exame de controle, permanecendo ainda com a parede da bexiga

espessada ($> 0,3$ cm). A explicação para esta melhora pode estar relacionada à melhora das condições de pressão e esvaziamento da bexiga, como discutido anteriormente. A criança que evoluiu com ureterohidronefrose no segundo exame apresentava o primeiro US normal. A parede da bexiga espessada ($> 0,3$ cm) foi observada em 23/50 crianças (46%) no primeiro momento e em 13/47 (28%) no segundo.

Essa melhora ultrassonográfica vai de encontro com a redução nas contrações durante a fase de enchimento, a diminuição do nível pressórico da bexiga e melhora da complacência e da capacidade (referencial teórico pág. 47 e 48), mostrando, mais uma vez, a importância e a boa resposta ao tratamento instituído. Esses achados encontram-se de acordo com a literatura, onde a espessura da parede vesical é considerada uma ferramenta de triagem sensível para o diagnóstico de fatores de risco urodinâmico⁹⁰. (referencial teórico pág. 60) Contudo, não houve significância estatística na relação dos resultados ultrassonográficos.

Após comparar a urodinâmica 1 com a urodinâmica 2, de cada paciente com ele mesmo, um segundo tipo de avaliação foi realizado, dividindo-se as 50 crianças em dois grupos, que foram comparados em relação à resposta ao tratamento. No grupo A incluiu-se as crianças que apresentaram melhora em pelo menos um parâmetro urodinâmico e no grupo B as crianças que não apresentaram nenhuma melhora nos parâmetros urodinâmicos (Tabela 4).

O Grupo A foi composto por 41 crianças sendo 20 do sexo feminino e o Grupo B foi composto por 9 crianças, sendo 5 meninas.

Do ponto de vista urodinâmico, levou-se em conta os fatores de risco para o trato urinário superior que são: a Pressão vesical máxima (PVM), a capacidade vesical máxima para a idade (CVM), a complacência vesical.

Analisando-se a tabela 4, constata-se que o percentual de pacientes com variáveis urodinâmicas de risco tende a ser maior no grupo que não apresentou nenhuma melhora. A maioria dos pacientes no grupo B apresenta pressão vesical máxima acima de 40 cm H₂O e capacidade e complacência vesical abaixo da metade do valor que é esperado para a idade. Estas foram as três variáveis de significância na análise de resposta ao tratamento, como apresentado anteriormente na Tabela 3.

Tabela 4: Perfil urológico dos pacientes de acordo com a melhora evolutiva

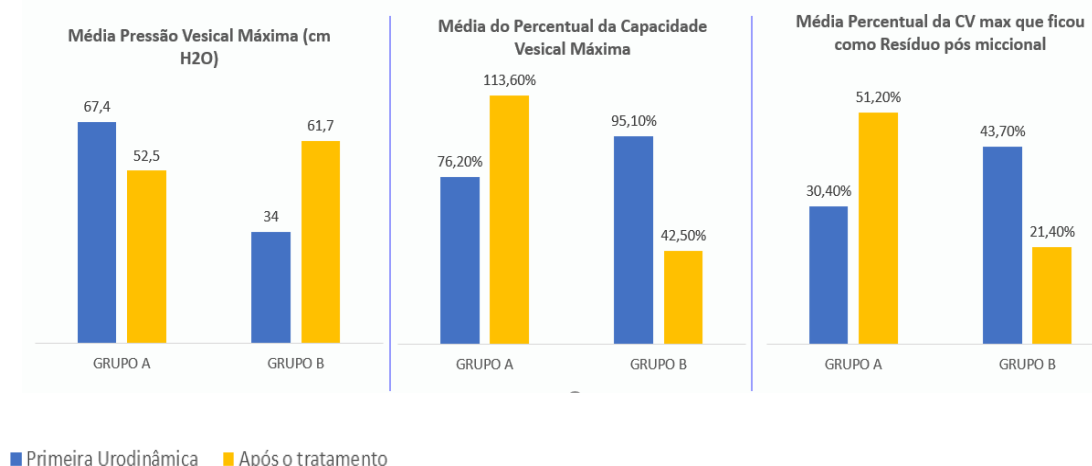
VARIÁVEIS UROLÓGICAS	GRUPO A- COM ALGUMA MELHORA UROLÓGICA n = 41(20 meninas)		GRUPO B- SEM MELHORA UROLÓGICA n = 9 (05 meninas)	
	Número	Percentual Total	Número	Percentual Total
Pressão vesical máxima ≥ 40 cm H ₂ O	20 (49%)	71%	08 (89%)	29%
Pressão vesical máxima < 40 cm H ₂ O	21 (51%)	95%	01(11%)	05%
Capacidade vesical reduzida CV máx. \leq 50% da CV esperada para a idade	10 (24%)	63%	06 (67%)	38%
Capacidade vesical > 50%da CV esperada para a idade	31 (76%)	91%	03 (33%)	09%
Complacência vesical reduzida \leq 50%da esperada para a idade	8 (20%)	57%	06 (67%)	43%
Complacência vesical > 50% da esperada para a idade	33 (80%)	92%	03 (33%)	08%
Resíduo pós-miccional $\geq 20\%$ da capacidade vesical	23 (56%)	92%	02 (22%)	08%
Resíduo pós-miccional < 20% da capacidade vesical	18 (44%)	72%	07 (78%)	28%
Infecção do trato urinário	17	100%	00	00%
US com parede vesical espessada ($\geq 0,3$ cm)	11	85%	02	15%
US com ureterohidronefrose	0	0%	01	100%
US Normal	27	82%	06	18%

Realizou-se a comparação da melhora dos parâmetros urodinâmico (Gráfico1) em cada grupo após o tratamento (Tabela 5). Entre os 41 pacientes que apresentaram alguma melhora urodinâmica, 26 (63%) melhoraram a pressão vesical, 24 (59%) melhoraram a capacidade vesical e 29 (71%) melhoraram a complacência vesical. Cabe enfatizar que esta tabela mostra melhora dos padrões e não normalidade, reforçando a resposta promissora com o tratamento instituído.

Tabela 5. Avaliação de melhora dos parâmetros urológicos por grupos

Variáveis urológicas avaliação de melhora por grupos		GRUPO A- COM ALGUMA MELHORA UROLÓGICA n = 41(20 meninas)		GRUPO B- SEM MELHORA UROLÓGICA n = 9 (05 meninas)	
		Número	Percentual Total	Número	Percentual Total
Melhora da Pressão vesical máxima	SIM	26	100%	0	0%
	NÃO	15	62%	9	38%
Melhora da Capacidade vesical esperada para a idade	SIM	24	100%	0	0%
	NÃO	17	65%	9	35%
Melhora da Complacência vesical para a idade	SIM	29	100%	0	0%
	NÃO	12	57%	9	43%

Gráfico1- Parâmetros urodinâmicos de risco pré e pós-tratamento.



Para responder ao objetivo 3, foi realizada a análise comparativa dos grupos A e B com as variáveis de interferência.

A avaliação da possível influência das variáveis na resposta ao tratamento urológico – melhora ou não melhora dos parâmetros urodinâmicos é apresentada na Tabela 6.

Tabela 6: Comparação entre os Grupos A e B com as possíveis variáveis de interferência

Características dos grupos		GRUPO A- COM ALGUMA MELHORA UROLÓGICA n = 41 (20 meninas)	GRUPO B- SEM MELHORA UROLÓGICA n = 9 (05 meninas)	P-value
Idade do encaminhamento urológico	6-12 meses	21(91%)	2(9%)	
	>12-24 meses	20 (74%)	7(26%)	0.11
Época da exposição ao ZIKV	1º trimestre	29 (83%)	6 (17%)	
	2º trimestre	2 (67%)	1 (33%)	
	3º trimestre	3 (100%)	0 (0%)	
	Sem conhecimento de sintomas na gestação	7 (78%)	2 (22%)	0.73
Idade materna no parto	<18 anos	3 (100%)	0 (0%)	
	18-36 anos	35 (81%)	8 (19%)	
	>36 anos	3 (75%)	1(25%)	0.67
Escolaridade materna (anos de estudo)	< 8 Anos de Estudo	35 (81%)	8 (19%)	
	≥8 Anos de Estudo	6 (86%)	1(14%)	0.84
PC ao nascimento Z score	SEM Microcefalia	1 (100%)	0(0%)	
	COM Hidrocefalia	1 (50%)	1 (50%)	
	COM Microcefalia Leve a moderada	14(88%)	2(12%)	
	COM Microcefalia GRAVE	25 (81%)	6(19%)	0.65
Grau nutricional atual Z escore	SEM DESNUTRIÇÃO	11(92%)	1(8%)	
	COM DESNUTRIÇÃO	30(79%)	8 (21%)	0.31
Gastrostomia (GTT)	SIM	10 (100%)	0 (100%)	
	NAO	31(77%)	9(23%)	0.09
Dilatação ventricular e/ou outras patologias corticais	SIM	36(80%)	9(20%)	
	NAO	5(100%)	0 (0%)	0.26
Síndrome Cortical	SIM	39(81%)	9 (19%)	
	NÃO	2(100%)	0(0%)	0.49
Síndrome Epiléptica	SIM	36(84%)	7(16%)	
	NAO	5(71%)	2(29%)	0.43
Artrogripose	SIM	4(67%)	2(33%)	
	NAO	37(84%)	7(16%)	0.29
Presença de CRIPTORQUIDIA Grupo A= 21 meninos; Grupo B=04 meninos	SIM	5 (83%)	1 (17%)	
	NAO	16(84%)	3 (16%)	0.92
Presença de ITU	SIM	17(100%)	00(0%)	
	NAO	24(89%)	09(11%)	0.17
Presença de constipação	SIM	24(86%)	4(14%)	
	NAO	17(77%)	5(23%)	0.44
Adesão ao tratamento	SIM	32(84%)	6(16%)	
	NAO	9(75%)	3(25%)	0.45

Entre as crianças encaminhadas até o primeiro ano de vida, apenas duas (2/23) não melhoraram com o tratamento (Tabela 6). O número de crianças que não melhoraram foi maior entre aquelas que iniciaram a avaliação depois do primeiro ano (7/27). Apesar de

tal dado não ser estatisticamente significativo, esta diferença pode representar uma tendência já apontada na literatura. Estes resultados corroboram com os encontrados por Costa Monteiro et al 2017⁶³, os autores demonstraram que tratar a DNTUI de pacientes mielodisplásicos no primeiro ano de vida triplica a probabilidade de melhora urodinâmica, razão pela qual estas crianças deveriam ser encaminhadas o mais breve possível para realização do estudo urodinâmico.

Em ambos os grupos se manteve a predominância da exposição vertical ao Zika vírus no primeiro trimestre, assim como em ambos os grupos foram observadas crianças graves com múltiplos comprometimentos (Tabela 6). A transmissão vertical prejudicou o cérebro nos primórdios do desenvolvimento, principalmente quando esta se deu durante as primeiras semanas, na fase embrionária. Esses pacientes, muitas vezes, apresentavam lesões graves sobre o trato piramidal, segundo a literatura e com o desenvolvimento evolutivo, as funções fisiológicas do SNC não se desenvolveram adequadamente ²⁷. (referencial teórico pág. 25)

Neste estudo, três mães tinham menos de 18 anos na hora do parto e seus filhos ficaram incluídos no grupo A. No entanto, de acordo com a análise realizada, a idade materna não influenciou na melhora do paciente. Cabe ressaltar a observação de que estas mães com menos de 18 anos sempre vinham às consultas acompanhadas por suas mães ou mesmo suas avós e que todas as crianças, destas três famílias, apresentavam mais de um cuidador. Há trabalhos na literatura mostrando que isso pode ser prejudicial para a criança, podendo gerar falta de referência de um único cuidador, demonstrado na “Teoria do Apego”¹⁰⁸, contudo, isso não foi observado entre as crianças do grupo. Embora não se tenha encontrado significância estatística entre os dois grupos, é possível que ter mais de um cuidador seja um diferencial positivo no cuidado e atenção que essas crianças demandam.

Na divisão dos grupos observou-se que seis das sete mães com mais de oito anos de escolaridade, encontravam-se no grupo A e apenas uma no grupo B. A escolaridade materna é um importante determinante de posição social e econômica. Elementos relacionados à escolaridade da família podem trazer informações relevantes acerca das circunstâncias de saúde, bem como o acesso de outros recursos para sua manutenção⁹⁸. No entanto, esta diferença também não foi estatisticamente significativa. Contudo, no atendimento ambulatorial, é nítida esta diferença quando explicamos procedimentos que devem ser feitos com as crianças, sobretudo quanto a prática do cateterismo intermitente limpo. As mães com mais tempo de escolaridade compreendem melhor a necessidade e aprendem a técnica com mais facilidade, o que gera mais adesão e melhor resultado no tratamento.

No grupo A observou-se microcefalia grave em 61% das crianças (25/41) e no B em 67% (6/9). A microcefalia está associada a uma desorganização severa do SNC¹⁰⁹. Alterações neurológicas graves devem sempre ser consideradas no diagnóstico e tratamento dos distúrbios do funcionamento do trato urinário inferior. A DNTUI pode ser encontrada em lesões que comprometam desde o córtex cerebral até a medula. No caso das crianças com SCZV o comprometimento ocorreu no SNC primordialmente no encéfalo, o que pode explicar o grande número de atrasos globais do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), as epilepsias de muito difícil controle ou refratárias e até os diferentes graus de gravidade das DNTUI. Nas crianças avaliadas isso também poderia colaborar para entender-se por que algumas responderam bem ao tratamento instituído, enquanto outras não apresentaram os mesmos resultados. (referencial teórico pág. 23-29)

O Grupo A é composto por 73% de crianças desnutridas enquanto o Grupo B por 89%. Sobral da Silva et al 2020¹⁰⁹, também encontraram em seu grupo de estudo 73,6% das crianças AIG no subgrupo com microcefalia severa ao nascer. Contudo no

acompanhamento evolutivo, destas crianças, observou-se uma deficiência pondero-estatural caracterizando desnutrição, na maioria delas (76%), à medida em que os reflexos de deglutição foram desaparecendo não só pela idade de forma fisiológica, mas também por alterações estruturais no tronco cerebral.(referencial teórico pág. 29) Cranston et al 2020¹¹⁰, avaliando o grau nutricional, de crianças com e sem microcefalia por SCZV, observaram a existência de dificuldade de ganho ponderal mesmo nas crianças sem microcefalia pelas mesmas causas dos microcefálicos: disfagia, dificuldade de deglutição e sucção alterada, uma vez que o tronco cerebral mostrava-se afilado em muitos destes pacientes.

A desnutrição nestas crianças, ainda pode se tornar mais um agravo ao SNC. O Estudo de Hazin 2006¹¹¹, mostrou, através dos exames de imagem por ressonância magnética, o comprometimento do SNC em crianças com desnutrição primária. Pesquisas mais recentes sobre desnutrição no início da vida demonstraram que várias estruturas cerebrais podem se recuperar, com o aporte alimentar adequado; contudo as alterações no hipocampo e cerebelo podem ser permanentes¹¹².

Somente 10 entre as 38 crianças desnutridas deste estudo foram gastrostomizadas. Na divisão dos grupos, todas eram pertencentes ao grupo A, o que sugere que a gastrostomia tenha influenciado na melhora da resposta destes pacientes. Por outro lado, a não realização do procedimento, em muitos casos, causou um agravo ao quadro da desnutrição. Além disso, como discutido anteriormente, a dificuldade de deglutição e engasgos frequentes geraram uma baixa ingestão hídrica, piorando o quadro de constipação intestinal e dificultando o tratamento da infecção do trato urinário. Reforçando a tendência de que a gastrostomia e a consequente melhora do quadro nutricional beneficiaram a evolução do paciente como um todo. O quadro infeccioso pode piorar a

recorrência das crises convulsivas que, por sua vez, podem agravar o comprometimento do SNC.

A dilatação ventricular e/ou outras patologias corticais além da síndrome cortical estiveram presentes na totalidade das crianças do grupo B. Todo este grupo, do ponto de vista neurológico, se mostrou mais homogêneo no critério de gravidade neurológica (Tabela 6), reforçando a suposição inicial da interferência do comprometimento neurológico na resposta ao tratamento urológico que motivou a confecção deste estudo.

Amaral e colaboradores 2020²² descreveram achados no SNC comuns às crianças com SCZV que vão de encontro a nossa casuística. São imagens associadas a malformação do desenvolvimento cortical, presença de cisterna magna aumentada (dilatada), ventriculomegalia dentre outras. Esses achados complexos no SNC explicam toda a desorganização presente nas crianças portadoras de SCZV, que aliado ao acompanhamento urológico mais tardio poderia ter corroborado para uma resposta inadequada ao tratamento instituído.

A Síndrome Epiléptica esteve presente em 88% do Grupo A e 78% do grupo B (Tabela 6). A incidência da Síndrome Epiléptica nas crianças com SCZV demandou uma revisão de conduta pelo grupo da Neurologia no controle das crises convulsivas, uma vez que a maioria das crianças utilizavam mais de três drogas anticonvulsivantes e ainda assim não atingiam o controle das crises. Os quadros infecciosos como as infecções urinárias são uma morbidade a mais para essa população e mais uma causa para o controle pobre da epilepsia, seja pela infecção em si, pela febre ou pelo uso de alguns antibióticos que diminuem o limiar para crises convulsivas. Observou-se, na prática clínica, que as crianças que iniciaram o acompanhamento urológico mais precoce, com tratamento e atenção às infecções urinárias conseguiram um controle das crises convulsivas com maior êxito. Contudo, não temos constatação estatística deste dado. A literatura nos aponta ser

a crise convulsiva a maior complicação das crianças com SCZV nos primeiros quatro meses³⁹. (referencial teórico pág. 28 e 29) A Síndrome Epiléptica, assim como as outras alterações neurológicas, também não mostraram correlação estatística com a resposta ao tratamento urológico.

A Artrogripose múltipla congênita (AMC), esteve presente em 4/41 crianças do grupo A (10%) e em duas crianças do grupo B (22%) (Tabela 6).

A etiologia da AMC não é bem esclarecida. Contudo, se pensarmos em uma das teorias citadas na literatura por Van der Linden et al 2016³¹, que refere haver tropismo em neurônios motores periféricos, poderíamos esperar a ocorrência de agravo da DNTUI nas crianças com AMC. (referencial teórico pág. 22) Em um estudo de neuroimagem realizado por Aragão et al 2017¹¹³, comparando a espessura da medula em pacientes portadores de SCZV com artrogripose e sem artrogripose os autores observaram redução da espessura em toda a medula nas crianças com artrogripose e redução predominante do segmento torácico naquelas sem artrogripose. As raízes anteriores do cone medular estavam reduzidas em ambos os grupos.

Uma das limitações do presente estudo é não ter sido possível avaliar a medula dos pacientes através de ressonância magnética. Observou-se uma incidência um pouco maior de AMC no grupo B, mas não foi possível correlacionar AMC com a resposta ao tratamento urológico.

A criptorquidia esteve presente em um dos quatro meninos do grupo B (25%) e em cinco dos 21 do grupo A (24%). (referencial teórico pág. 33)

A ITU foi mais observada no grupo A, sabemos que o grupo A apresentou uma boa resposta ao tratamento do ponto de vista da melhora dos parâmetros de risco urodinâmico. o que poderia ser atribuído a um maior efeito da medicação anticolinérgica, que, contudo,

poderia gerar maior resíduo pós-miccional sem a realização do CIL. Devido a isto a indicação do anticolinérgico é muitas vezes complementada pelo CIL.

Entre as 11 crianças que aderiram ao CIL, 9 estavam no grupo A confirmando-se a tendência positiva do uso desta técnica na melhora do paciente.

A constipação intestinal foi mais observada no grupo A em 59%, comparada a 44% das crianças do grupo B é possível que também esteja vinculada a um maior efeito da medicação anticolinérgica, associado aos problemas de ingesta hídrica já mencionados.

A adesão ao tratamento foi avaliada durante o acompanhamento a partir de informações colhidas no prontuário médico ou do próprio acompanhante durante as consultas, considerando-se a assiduidade às consultas agendadas, a confecção de exames programados além do uso contínuo das medicações prescritas, e/ou do cateterismo intermitente limpo. Foi observada em 32/41 (78%) das crianças do grupo A e 6/9 (67%) do grupo B.

Observou-se em 6 crianças do Grupo B, melhora na parede vesical ao segundo exame ultrassonográfico (após o tratamento), embora todo o grupo (9 crianças), não tenha apresentado evolução satisfatória nos parâmetros urodinâmicos. Essa observação pode representar a tendência de um início de melhora urológica. (referencial teórico pág.60) Razão pela qual o acompanhamento e tratamento deverão ser mantidos.

Poderíamos até questionar se estas crianças, do grupo B, estariam, de fato, fazendo uso da medicação, mas com essa melhora ao US e pelo fato de pelo menos seis das nove (67%) crianças serem aderentes ao tratamento, não consideramos esta hipótese como válida.

Apesar de várias tendências e observações clínicas terem sugerido uma relação entre as variáveis estudadas e a melhora das crianças, estas correlações não se confirmaram estatisticamente neste estudo. Uma das possibilidades é a grande diferença

entre o número de pacientes que melhoraram (41) e os que não melhoraram (9). Para reduzir esta diferença e fortalecer a capacidade de análise, seria interessante aumentar o número de pacientes incluídos.

Uma das principais limitações para um maior recrutamento foi a realização deste estudo durante a pandemia de SARS-CoV-2, que paralisou o mundo e restringiu o acesso a consultas e exames nos últimos dois anos. Esse fato também impactou na realização dos exames ultrassonográficos, pois não realizamos o segundo exame na totalidade das crianças pela dificuldade e risco das crianças acessarem o Hospital. O exame foi agendado mais de uma vez para cada criança, sem sucesso, por fim optamos por fazer a segunda análise com perda da observação de três exames ultrassonográficos. O acompanhamento clínico, muitas vezes, foi substituído por teleconsultas, o que é bastante difícil de realizar em crianças com patologias complexas. Contudo, ainda pareceu ser mais seguro, antes das vacinas. Em algumas ocasiões os responsáveis tinham que vir ao Hospital para a dispensação dos medicamentos ou mesmo, tinham que trazer as crianças para a coleta de urina mediante intercorrência. Nestes momentos podíamos ver suas angústias frente à pandemia e a situação de seus filhos. Este fato vem dificultando o acesso a investigação do trato urinário de muitas crianças com SCZV, sinalizamos que é necessária uma ampla divulgação nas coortes de Zika sobre a necessidade da avaliação urológica destas crianças, visto estarmos diante de uma alteração tratável e com boa resposta, contudo com potencial de causar lesão irreversível para trato urinário superior o que seria um ônus para as crianças, suas famílias e para a sociedade.

CAPÍTULO VI -CONCLUSÃO

O estudo respondeu a todos os objetivos. Foi composto por 50 crianças com um perfil bem homogêneo tanto sob ponto de vista sociodemográfico quanto da gravidade neurológica; a maioria apresentava exposição vertical ao Zika vírus no primeiro trimestre da gestação, apresentando microcefalia grave.

Em relação ao perfil urológico na primeira avaliação urodinâmica, a maioria das crianças apresentou pressão vesical máxima elevada. Constatou-se também, em um número expressivo de crianças, que a capacidade vesical para a idade, estava abaixo do esperado, além da confirmação de micção ineficaz com resíduo vesical elevado e infecção urinária, o que pode ser lesivo para trato urinário superior se não houver intervenção adequada e em tempo hábil.

Na análise do efeito do tratamento sobre as variáveis urodinâmicas, o estudo confirmou a melhora em 41 das 50 crianças investigadas. Entre as 9 crianças que não mostraram melhora urodinâmica, seis apresentaram um ganho evolutivo nos exames ultrassonográficos caracterizado pela redução da espessura da parede vesical. Este dado sinaliza que há que se manter a medicação e o seguimento de todas essas crianças. Observou-se uma tendência de melhora urológica nas crianças que foram encaminhadas para acompanhamento antes de completarem 12 meses de idade, assim como, também houve uma certa tendência de melhora nas crianças gastrostomizadas e naquelas que realizavam o cateterismo intermitente limpo. Contudo, não houve significância estatística entre as variáveis de interferência e o tratamento urológico, o que indica que será preciso um estudo com maior número de participantes para analisar se estas tendências se

concretizam evolutivamente, e quem sabe, consiga-se identificar outras variáveis de interferência.

A significativa melhora dos padrões urodinâmicos observada nos exames de controle, associado às tendências observadas acima, reafirmam a importância de investigar sequelas urológicas nas crianças com SCZV. Por ser uma sequela tratável, é necessária uma conscientização por parte dos profissionais de saúde que atendem as crianças com síndrome congênita do Zika vírus sobre a disfunção neurogênica do trato urinário inferior e a resposta ao tratamento. Essas crianças devem ser encaminhadas para avaliação urológica o mais prontamente possível. Somente assim, haverá possibilidade de diagnosticar, tratar e acompanhar a DNTUI na SCZV ajudando a reduzir a morbidade e a abrandar o impacto social negativo desta doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Protocolo de Atenção à Saúde e Resposta à Ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção pelo vírus Zika- Plano Nacional de Enfrentamento à Microcefalia. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Versão 1.1, 15 dezembro 2015.
2. Feitosa IM; Schuler-Faccini L; Sanseverino MT. Aspectos Importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. *Boletim Científico de Pediatria*.2016;05 (3):75-80.
3. Brasil P, Pereira Jr J.P., Moreira M.E.; et al Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro-Preliminary Report. *New England Journal of Medicine* . 2016 December 15; 375(24): 2321–2334. doi:10.1056/NEJMoa1602412.
4. Soares O, Szejnfeld P, Levine D, Melo AS, et al. Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. *Radiology*. 2016;281(1):203–218.
5. Costa Monteiro LM, Cruz GN de O, Fontes JM, Saad Salles TRD, Boechat MCB, Monteiro AC, et al. Neurogenic bladder findings in patients with Congenital Zika Syndrome: A novel condition. *PLOS ONE* 2018;13:e0193514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193514>.
6. Costa Monteiro LM, Cruz GN de O, Fontes JM, de Araujo GF, Ventura T, Monteiro AC, et al. Neurogenic bladder in the settings of congenital Zika syndrome: a confirmed and unknown condition for urologists. *J Pediatr Urol* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.04.018>.
7. Costa Monteiro LM. Urological sequels in the scope of the Congenital Zika Syndrome (chapter 25). *Zika Virus Biol. Transm. Pathw. Neurosci. Zika Virus1*, vol. 1. 1st ed., London, UK: Elsevier; 2021, p. 279–88.
8. Azevedo de Almeida V, Gonçalves RP, Morya E, Cavalcanti Simas LE, Rodrigues Arrais NM, Lisboa LL, et al. Evaluation of bladder and bowel functions in children with microcephaly and congenital zika syndrome. *J Pediatr Urol* 2021:S1477513121003351. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.06.033>.
9. de Vasconcelos RAL, Ximenes RAA, Calado AA, Martelli CMT, Gonçalves AV, Brickley EB, et al. Surgical findings in cryptorchidism in children with Zika-related

- microcephaly: a case series. BMC Urol 2020;20:186. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00721-3>.
10. de Medeiros Francilaide Campos Â, Azevedo de Souza L, Mattos A, Oliveira Filho J, Barroso U. Urological profile of children with microcephaly and congenital zika syndrome. J Pediatr Urol 2021;17:255.e1-255.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2020.10.011>.
 11. Fontes JM, Cruz G, Pauletti Gonçalves R, not provided Cristina Melo T, not provided Rondon Á, Calado A, et al. Criteria to evaluate neurological lower urinary tract dysfunction in children with Congenital Zika Syndrome: Revised version after the fourth year of use v1 [Internet]. 2021 ago [citado 11 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.protocols.io/view/criteria-to-evaluate-neurological-lower-urinary-tr-bxpppmmn>.
 12. Cruz GN, Monteiro AC, Gomes Junior SC, Fontes JM, Saad T, Costa Monteiro LM. Virus-related neurological lower urinary tract dysfunction: Lessons learned during 4-year follow-up of patients with Congenital Zika Syndrome. J Pediatr Urol 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.04.005>.
 13. Löwy I. Zika no Brasil História Recente de uma epidemia. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, pág. 7-171, 2019.
 14. Kline MW, Schutze GE. What's Pediatricians and other Clinicians should Know about Zika virus. JAMA Pediatrics April 2016;170 (4):309-310.
 15. Oliveira CS, da Costa Vasconcelos PF. Microcephaly and zika vírus. J Pediatr (Rio J).2016,92(2):103-5.
 16. Diniz D. Zika do Sertão nordestino à ameaça global. Rio de Janeiro. Civilização Brasileira, pág. 7-191,2016.
 17. Eickmann SH; Carvalho MDCG, Ramos RCF, Rocha MAW, Silva PFS. Síndrome da Infecção Congênita pelo vírus Zika. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro32(7): e00047716, jul, 2016.
 18. Boletim Epidemiológico. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika. Situação Epidemiológica, Ações Desenvolvidas e Desafios de 2015 a 2019. Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde Número Especial | Nov. 2019.

19. Melo A.S.O et al Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:6–7 Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). Acesso em 21/02/2020.
20. Petersen LR; Jamieson DJ; Powers AM; Honein MA. Zika Virus. Review Article. *The New England Journal of Medicine* on March 30, 2016: 1-12.
21. Pereira A M, Monteiro D L M, et al Zika virus and pregnancy in Brazil: What happened? *Journal of the Turkish-German Gynecological Association* published by Galenos Publishing House. DOI: 10.4274/jtgga.2017.0072
22. Amaral YN di V do, Malacarne J, Brandão PG, Brasil P, Nielsen-Saines K, Moreira MEL. Time to Evaluate the Clinical Repercussions of Zika Virus Vertical Transmission? A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 30 de agosto de 2021; 12:699115.
23. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB da, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr*. 1o de março de 2017;171(3):288.
24. Brasil P, Pereira Jr J.P., Moreira M.E.; et al Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro-Preliminary Report. *New England Journal of Medicine* . 2016 December 15; 375(24): 2321–2334. doi:10.1056/NEJMoa1602412.
25. Zin AA, Tsui I, Rossetto J, Vasconcelos Z, Moreira MEL et al (2017) Screening Criteria for Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Virus Infection. *JAMA Pediatr* 171(9):847–854. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1474>.
26. Ventura CV, Maia M, Travassos SB, Martins TT, Patriota F, Nunes ME, et al. Risk Factors Associated With the Ophthalmoscopic Findings Identified in Infants With Presumed Zika Virus Congenital Infection. *JAMA Ophthalmol*. 1o de agosto de 2016;134(8):912.
27. Saad T, Costa AAP, et al. Neurological manifestation of congenital zika vírus infection. *Childs Nerv Syst* (2018) 34:73-78. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3634-4>.
28. Orofino DHG, Passos SRL, Oliveira RVC de, Farias CVB, Leite M de FMP, Pone SM, et al. Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus- a cross sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 26 de março de 2018;12(3):e0006362.

29. Santana M.B., Lamas C.C., J.G. Athayd, Calvet G, Moreira J., De Lorenzo A. Congenital Zika syndrome: is the heart part of its spectrum? *Clinical Microbiology and Infection* (2019) 25:1043-4. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.020>.
30. Quintans M D S; Barbosa P R; Lucena B. Artrogripose congênita múltipla *Rev. Ped. SOPERJ*, v. 17, n. 3, p. 23-27, out. 2017.
31. Van der Linden V.; Rolim Filho EL; Lins OG et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. 2016. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3899>.
32. Devakumar D, Bamford A, Ferreira MU, et al. Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Infect Dis* 2017; published online Aug 22. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30398-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30398-5).
33. Garcez P. Loiola E C et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids, *Science* 10.1126/science. aaf6116 (2016).
34. Van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior HV, Filho EL, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 1343-8.
35. Melo A S O; Aguiar R S. Congenital Zika Virus Infection Beyond Neonatal Microcephaly. *JAMA Neurology* December 2016 Volume 73, Number 12 *JAMANeurol*.2016;73(12): 1407-1416.doi:10.1001.
36. Aragão F V, Van der Linden V. Et al Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study *the bmj | BMJ* 2016;353:i1901 | doi: 10.1136/bmj.i190.
37. Araújo A, Q.C; Silva M.T.T.et al. Zika virus-associated neurological disorders: a review. *A Journal of Neurology. BRAIN* 2016, 1-9 doi:10.1093/brain/aww158.
38. Pessoa A, Van der Linden V; et al Motor Abnormalities and Epilepsy in Infants and Children with Evidence of Congenital Zika Virus Infection. *Pediatrics* v.14, number 2, February 2018.

39. Oliveira-Filho J, Felzemburgh R, Costa F, Nery N, Mattos A, Henriques DF, et al. Seizures as a Complication of Congenital Zika Syndrome in Early Infancy. *Am J Trop Med Hyg.* 23 de abril de 2018;98(6):1860–2.
40. Leal MC, Linden V van der, Bezerra TP, Valois L de, Borges ACG, Antunes MMC, et al. Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection, Brazil, 2015 - Volume 23, Number 8—August 2017 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. [citado 13 de setembro de 2021]; Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/8/17-0354_article.
41. Carvalho MDCG, Miranda-Filho D de B, van der Linden V, Sobral PF, Ramos RCF, Rocha MÁW, et al. Sleep EEG patterns in infants with congenital Zika virus syndrome. *Clin Neurophysiol.* janeiro de 2017;128(1):204–14.
42. de Paula Guimarães C, Macedo MS, Barbosa MA, Marques SM, Costa PS, de Oliveira ÊC. Clinical findings in congenital infection by Zika virus: a retrospective study in a reference hospital in Central-West Brazil. *BMC Pediatr.* 29 de outubro de 2019;19(1):389.
43. Quintiliano F; Garrone LG. Manual de Uropediatria Sociedade Brasileira de Urologia (Org In: Adriano Calado, Atila Victal Rondon, et al.) Capítulo 20 pag 367-381.
44. Fontes, Yuri Rocha dos Santos. Avaliação testicular em lactentes com síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2019. <https://ri.ufs.br/jspui/handle/riufs/13241>.
45. Hall J. Tratado de Fisiologia Médica. Tradução/português 13ª edição. O Sistema Urinário: Anatomia Funcional e Formação da Urina pelos Rins CAPÍTULO 26. Elsevier, 2017.
46. Cruz GNO. Avaliação da lesão renal em crianças e adolescentes portadores de disfunção miccional (dissertação de mestrado). Rio de Janeiro-RJ. Instituto Fernandes Figueira/ Fiocruz-RJ, 2003.
47. Fukuyama H, Matsuzaki S, Ouchi Y, Yamauchi H, Nagahama Y, Kimura J, et al. Neural control of micturition in man examined with single photon emission computed tomography using 99mTc-HMPAO: *NeuroReport.* novembro de 1996;7(18):3009–12.

48. Rocha L C A, Neurofisiologia In: Aplicações Clínicas da Urodinâmica (D'Ancona CAL& Netto JR N R org.) capítulo1, pag1-6. 2001.
49. Silva Junior W, Azal Neto W, Fisiologia da micção. In: Avaliação Urodinâmica e suas Aplicações clínicas (D'Ancona CAL org.), Editora Atheneu, cap 1 pag 1-7. 2015.
50. Martins Filho J. Fisiologia da Micção. In: Aplicações Clínicas da Urodinâmica. (D'Ancona CAL& Netto JR N R org.) cap2, pag7-10. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001.
51. Andersson KE. Neurofisiologia e farmacologia do trato urinário inferior. In: Urologia Geral de Smith e Tanagho. 18o ed Porto alegre, Cap 27 pag 428- 440, 2014.
52. Gomes CM, Hisano M. Anatomia e Fisiologia da Micção. In: Urologia fundamental. 1o ed São Paulo: Planmark, 2010.
53. de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Comprehensive Physiology*. 2015;5(1):327–96. doi:10.1002/cphy.c130056.
54. Blok BFM & Holstege G. The central control of micturition and continence: implications for urology. *Br J Urol* 1999; 83 Suppl 2: 1-6.
55. Juc R.U; Colombari R. Sato M. Importância do sistema nervoso no controle da micção e armazenamento urinário *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde* , v.36, n.1, p. 55-60, Jan./Abr. 2011DOI: 10.7322/abcs.v36i1.76.
56. Delleci C; Gassie P. et al. Les troubles vésicosphinctériens après un accident vasculaire cérébral *Bladder and bowel disorders after stroke La Lettre du Neurologue* Vol. XIX - no 8 - octobre 2015. <https://www.researchgate.net/publication/287645753>.
57. Drake MJ. Fundamentals of terminology in lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn*. agosto de 2018;37(S6):S13–9.
58. Gajewski JB, Drake MJ. Neurological lower urinary tract dysfunction essential terminology. *Neurourol Urodyn*. agosto de 2018;37(S6):S25–31.
59. Da Cruz M; Macedo Junior A. BEXIGA NEUROGÊNICA. *Uropediatria Guia para Pediatras Sociedade Brasileira de Urologia* (Calado A; Rondon A.V.et al org) Capítulo 8 pag 153-168, 2019.

60. Barbosa L.L; Macedo JR A A. Bexiga Neurogênica na Infância In: Nefrologia para Pediatras. (Andrade M C; Carvalhaes J.T.org) pag173-180 Editora Atheneu SP 2010.
61. Nijman R, Tekgul S, Chase J, Bael A, Austin P, Gontard (prAlexander vonimeiro). Diagnosis and Management of Urinary Incontinence in Childhood. In: 5th International Consultation on Incontinence. 5o ed Paris;2013.
62. Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. *Paraplegia*. 1990;28(4):217–29.
63. Costa Monteiro LM, Cruz GO, Fontes JM, Vieira ET, Santos EN, Araújo GF, et al. Early treatment improves urodynamic prognosis in neurogenic voiding dysfunction: 20 years of experience. *J Pediatr (Rio J)*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.11.010>.
64. Yang S, Chua ME, Bauer S, Wright A, Brandström P, Hoebeke P, et al. Diagnosis and management of bladder bowel dysfunction in children with urinary tract infections: a position statement from the International Children's Continence Society. *Pediatr Nephrol*. 2017 Dec;33(12):2207–19. *Pediatr Nephrol* doi: 10.1007/s00467-017-3799-9.
65. Rodriguez-Ruiz M, Somoza I, Curros-Mata N. Estudio del dano renal en el paciente pediátrico con vejiga neurogena y su relacion con el patron de funcionamiento vesical y el tratamiento recibido. *Actas Urolgicas Espaolas*. 2016 Jan;40(1):37–4
66. Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2008;23(4):541–51.
67. Abbas T O. Neurogenic Bladder Dysfunction Revisited; the Risk on Upper Urinary Tracts *Pediatr Neonatal Care* 2014, 1(6): 00043.
68. D'Ancona C A L. Avaliação Urodinâmica. In: Aplicações Clínicas da Urodinâmica (D'Ancona CAL; Rodrigues Netto org.) Editora Atheneu São Paulo. cap 8 pag 53-64. 2001.
69. Fonseca EG. Avaliação Urodinâmica na Infância. In: Avaliação Urodinâmica e suas aplicações Clínicas. (D'Ancona CAL org.), Editora Atheneu- São Paulo. Pág. 83-110. 2015.

70. Costa Monteiro L M, Avaliação Urodinâmica na Infância. In: Aplicações Clínicas da Urodinâmica (D'Ancona CAL& Netto JR N R org.) cap. 9 págs. 65-70. 2001.
71. Meneses R. Instabilité Vesicale In: Énurésie et troubles mictionnels de l'enfant (Cochat P., org.), Paris: Editons Elsevier, p.195-203, 1997.
72. Atala A; Bauer, S.B. A. Bladder Dysfunction. In: Pediatric Nephrology (Barrat T.M. et al, org), Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 4th edition, p. 913-931, 1998.
73. Monica F.Z., Antunes E. Farmacologia. In: Avaliação Urodinâmica e suas Aplicações clínicas (D'Ancona CAL org.), Editora Atheneu, cap 2 pag 9-20. 2015.
74. Paintsil E. Update on recent guidelines for the management of urinary tract infections in children: the shifting paradigm. *Curr Opin Pediatr.* 2013 February; 25(1): 88–94. doi:10.1097/MOP.0b013e32835c14cc.
75. AMERICAN ACADEMY Of PEDIATRICS (AAP): Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics* 2011;128(3): 595-610
76. AAP SUBCOMMITTEE ON URINARY TRACT INFECTION. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2–24 Months of Age. *Pediatrics.* 2016;138(6): e20163026.
77. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary Tract Infection in Children: Diagnosis, Treatment, and Long-term Management: Nice Clinical Guideline 54. London, England: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2007. Available at: www.nice.org.uk/CG054fullguideline: [Access out 2019].
78. Bresolin NL. Silvestre LC et al. Infecção do Trato Urinário. Departamento Científico de Nefrologia. Porto Alegre. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2016.
79. Shaikh N; Haralam MA et al. Association of Renal Scarring With Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children *JAMA Pediatr.* 2019;173(10):949-952. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2504.
80. Roberts K B. Association Between Recurrent Febrile Urinary Tract Infections and Renal Scarring from Unquestioned Answers to Un answered Questions *JAMA Pediatrics* October2019 Volume173, Number10.

81. Stein R; Dogan H S; et al Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.007> 0302-2838/# 2014 European Association of Urology. Published by Elsevier.
82. Goldraich N. P; Goldraich I., H. Refluxo Vésico Ureteral primário e Nefropatia do refluxo. In: Nefrologia Pediátrica. (TOPOROVSKI, J.; MELLO, V. R.et al org.), São Paulo: editora Sarvier, p.216-227,1991.
83. Chon, C. H.; Lai, F. C.; Shortliffe L.M.D. Pediatric Urinary Tract Infections. In: Pediatric Clinic of North America- Urology, Philadelphia, v.48, n.6, p.1441-1459, dez.2001
84. Guidoni E B M; Toporovski I J. Infecção do trato urinário. In Nefrologia para Pediatras (Andrade M.C & Carvalhaes J T A org.) Editora Atheneu. São Paulo. Cap 29 pag 393-405.2010.
85. McKibben MJ; Seed P.; Ross SS; Borawski KM. Urinary Tract Infection and Neurogenic Bladder. *Urol Clin N Am* 42(2015)527-536.
86. Vigil HR; Hickling DR Urinary Tract Infection in the neurogenic Bladder. *Transl Androl Urol.* 2016; 5(1):72-87. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2016.01.06.
87. Madden-Fuentes R J; McNamara E R et al. Variation in Definitions of Urinary Tract Infections in Spina Bifida Patients: A Systematic Review. *Pediatrics*; originally published online June 24, 2013; DOI: 10.1542/peds.2013-0557.
88. Wide P; MattssonG G; MattssonS. Renal Preservation in children with neurogenic bladder- spincter dysfunction followed in national program. *Journal of Pediatric Urology Company.* Published by Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.jpuro.2011.02.
89. Prakash R, Puri A, Anand R, Jain AK, Lal B, Garg V. Predictors of upper tract damage in pediatric neurogenic bladder. *J Pediatr Urol* [Internet]. março de 2017 [citado 29 de maio de 2017]; Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477513117301195>.
90. Tanaka H, Matsuda M, Moriya K, Mitsui T, Kitta T, Nonomura K. Ultrasonographic Measurement of Bladder Wall Thickness as a Risk Factor for Upper Urinary Tract Deterioration in Children with Myelodysplasia. *J Urol.* julho de 2008;180(1):312–6.

91. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Update Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* junho de 2014;191(6):1863-1865.e13.
92. Burgers R E; Mugie S M; Chase J; et al. Management of Functional Constipation in Children with Lower Urinary Tract Symptoms: Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society THE JOURNAL OF UROLOGY Vol. 190, 29-36, July 2013://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.001.
93. Cruz GN de O, Monteiro LMC. Disfunção do Trato Urinário Inferior. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Leone C, Cabral SA, organizadores. PROPED Programa de Atualização em Terapêutica Pediátrica: Ciclo 4. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2018. p. 109-34. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v.4).
94. Martinez AP, Azevedo GR de. The Bristol Stool Form Scale: its translation to Portuguese, cultural adaptation and validation. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2012 Jun;20(3):583–9.
95. Azevedo de Almeida V, Gonçalves RP, Morya E, Cavalcanti Simas LE, Rodrigues Arrais NM, Lisboa LL, et al. Evaluation of bladder and bowel functions in children with microcephaly and congenital zika syndrome. *J Pediatr Urol.* julho de 2021;S1477513121003351.
96. Teixeira GA, Enders BC, Carvalho A, Dantas DN, Carvalho G, Silva A. Análise do conceito síndrome congênita pelo Zika vírus. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2018 Jul;periódicos na internet. Available from: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/analise-do-conceito-sindromecongenita-pelo-zika-virus/16883>.
97. Brito C. Zika Virus: A New Chapter in the History of Medicine. *Acta Médica Port.* 31 de dezembro de 2016;28(6):679.
98. Galobardes B. Indicators of socioeconomic position (part 1). *J Epidemiol Community Health.* 1o de janeiro de 2006;60(1):7–12.
99. WHO (World Health Organization). Curvas de crescimento v3.2.2. [acesso em Dez 2019]. Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/en>.

100. Prata-Barbosa A, Martins MM, Guastavino AB, Cunha AJ. Effects of Zika infection on growth. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95:S30---S41. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.10.016>.
101. Fisher R S; Cross J H et al. Operational Classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*,58(4):522–530,2017 doi:10.1111/epi.13670.
102. Bauer SB, Nijman RJM, Drzewiecki BA, Sillen U, Hoebeke P, International Children's Continence Society Standardization Subcommittee. International Children's Continence Society standardization report on urodynamic studies of the lower urinary tract in children. *Neurourol Urodyn*. 2015 Sep;34(7):640–7.
103. Mendoza JM, Roberts JA. Effects of Sterile High Pressure Vesicoureteral Reflux on the Monkey. *J Urol*. setembro de 1983;130(3):602–6.
104. Kari JA. Neuropathic bladder as a cause of chronic renal failure in children in developing countries. *Pediatr Nephrol*. abril de 2006;21(4):517–20.
105. Pereira HVFS, dos Santos SP, Amâncio APRL, de Oliveira-Szejnfeld PS, Flor EO, de Sales Tavares J, et al. Neurological outcomes of congenital Zika syndrome in toddlers and: a case series. *Lancet Child Adolesc Health*. maio de 2020;4(5):378–87.
106. Araújo, GF. O cuidado materno à criança com mielomeningocele: contribuição para a prática da enfermagem – Rio de Janeiro: UFRJ/ EEAN, 2010. xvi, 159 f.
107. Olandoski KP, Koch V, Trigo-Rocha FE. Renal function in children with congenital neurogenic bladder. *Clinics*. 2011;66(2):189–95.
108. Pontes FAR; Silva, SSC; GarottiM; Magalhães CMC. Teoria do apego: elementos para uma concepção sistêmica da vinculação humana. *Aletheia* ; (26): 67-79, jul.-dez. 2007.
109. Sobral da Silva PF, Eickmann SH, Arraes de Alencar Ximenes R, Ramos Montarroyos U, de Carvalho Lima M, Turchi Martelli CM, et al. Pediatric neurodevelopment by prenatal Zika virus exposure: a cross-sectional study of the Microcephaly Epidemic Research Group Cohort. *BMC Pediatr*. dezembro de 2020;20(1):472.

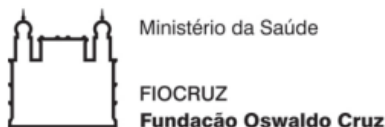
110. Cranston JS, Tiene SF, Nielsen-Saines K, Vasconcelos Z, Pone MV, Pone S, et al. Association Between Antenatal Exposure to Zika Virus and Anatomical and Neurodevelopmental Abnormalities in Children. *JAMA Netw Open*. 7 de julho de 2020;3(7):e209303.

111. HAZIN A N. MIELINIZAÇÃO DO ENCÉFALO EM CRIANÇAS COM DESNUTRIÇÃO GRAVE. Dissertação Apresentada ao Colegiado do Curso de Mestrado em Saúde Materno Infantil do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira como parte do requisito para obtenção do grau de Mestre em Saúde Materno-Infantil. RECIFE-2006.

112. Levitsky DA, Strupp BJ. Malnutrition and the Brain: Changing Concepts, Changing Concerns. *J Nutr*. 1o de agosto de 1995;125(suppl_8):2212S-2220S.

113. Aragão MFVV, Brainer-Lima AM, Holanda AC, Linden V van der, Aragão LV, Júnior MLMS, et al. Spectrum of Spinal Cord, Spinal Root, and Brain MRI Abnormalities in Congenital Zika Syndrome with and without Arthrogryposis. *Am J Neuroradiol*. 1o de maio de 2017;38(5):1045–53.

APÊNDICE I- FICHA DE COLETA DE DADOS- PRIMEIRA VEZ



Nº

Pesquisa Urodinâmica e Neurologia.

1- Dados do Paciente.

Paciente: _____ Pront: _____ D.N. _____

Mãe: _____ Pront: _____ D.N. _____

Escolaridade materna: _____ Telefone: _____ Celular: _____

Data da primeira consulta nos setores: Neuro _____ Uro _____

2-História Gestacional:

Idade da mãe na gestação: () <18 a () 18-36 a () >36 anos.

Clínica de Zika na gestação? () Não () Não lembra/não sabe () Sim

Qual? () Febre () Prurido () Artralgia () Rash

Trimestre dos sintomas: () 1º () 2º () 3º

Sorologia da mãe: () Positiva () Negativa () Não realizada

Sorologia da criança: () Positiva () Negativa () Não realizada.

Excluídas outras TORSCHS? () Não () Sim Quais? () Toxo () Rub () CMV () Her () Sífilis
() Outras

3- História do Parto: PESO, nascimento: _____ PC, nascimento: _____

Parto: () Normal () Cesáreo Idade gestacional: _____ sem. Apgar: ____/____/____

Sofrimento perinatal: () Sim () Não Intercorrências no período neonatal () sim () não

4- Sinais e sintomas neurológicos relevantes para este estudo:

TONUS AXIAL: () normal () aumentado () diminuído.

TONUS APENDICULAR: () normal () aumentado

FORÇA: () normal () monoparesia D/E () hemiparesia D/E () tetraparesia

ROT: () normal () vivos () hiperreflexia () hiporreflexia.

NC: () normais () não acompanha o olhar () reação pupilar/fixação pobre () estrabismo fixo

1-D/2-E () nistagmo () mimica facial anormal () não localiza estímulo sonoro () disfagia/
engasgos/ hipersialorréia.

PAROXISMOS: () nenhum () espasmos () tremores () sustos () movimentos anormais ()
crises convulsivas.

OUTROS: () nenhum () hiperexcitabilidade () irritabilidade () artrogripose () restrições articulares.

5- Exame físico

Peso (g): _____; PC (cm) _____; Comp. (cm). _____ . PA(mmHg) _____

Fontanela anterior: () normal () fechada/estreita () ampla.

Pele redundante no couro cabeludo () sim () não

Desproporção crânio/facial () sim () não

Aumento da protuberância occipital () sim () não

Contato visual () adequado para a idade () inadequado para a idade.

AR: () normal () alterado _____

ACV: () normal () alterado _____

Abdomen: () normal () fezes palpáveis () cicatriz operatória _____

Genitália externa: () normal () alterado _____

Coluna vertebral : () normal () alterado _____

Membros inferiores: () normal () alterado _____

ARTROGRIPOSE: CONFIRMADA: SIM () NÃO ()

6- Se crises presentes ou suspeitas na primeira consulta

1ª crise – Idade _____ : Em vigência de febre? () sim () não. Em vigência de ITU: () sim () não

Frequência _____

Tipo:

() Mioclonica () Espasmos () Focal simples () Generalizada Clônica

() Espasmos () Focal Complexa () Generalizada Tônica

() Ausência () TCG () Generalizada Atônica

Tratamento para epilepsia: () sim () não

() Uma droga () mais de uma droga: _____

7- EEG

Data do exame _____ Idade _____ meses

Exame () normal () anormal

8- Neuroimagem

USTF Data do exame _____ Idade _____ meses

() Não realizada () Normal () Alterada

TC de Crânio

Data do exame _____ Idade _____ meses

() Córtex afilado

- Malformações grosseiras.
 Outras patologias corticais(esquizencefalia)
 Calcificações
 Dilatação Ventricular () presente () ausente
 Outras alterações
 Normal

9- Diagnósticos Neurológicos

- Síndrome Piramidal Síndrome Cortical
 Síndrome Extra-piramidal Síndrome Epiléptica
 Síndrome Cerebelar Outras:_____
 Síndrome do tronco cerebral
 Síndrome Medular

Microcefalia Congênita: () sim () não

Sem microcefalia na primeira consulta: () sim () não

Microcefalia pós natal: () sim () não

10- Avaliação do trato urinário

Anamnese do trato urinário:

Números de fralda/ dia_____

Ingesta hídrica: () Adequada

Cateterismo a cada____ Hora____ vezes ao dia.

() Inadequada

() Cateterismo noturno

Alimentação: () Adequada

() Constipação Intestinal

() Inadequada

11- Episódios de Infecção do trato urinário (ITU) entre consultas:

Apresentou algum episódio de ITU antes desta consulta? () Sim () Não

Data? _____

Teve algum destes sintomas;

() febre () dor () irritabilidade () mudança na coloração da urina () mudança no odor da urina () piora das crises convulsivas e/ou espasmos

A ITU foi confirmada laboratorialmente () Sim () Não.

Urina coletada por CIL (cateterismo intermitente limpo)? () Sim () Não

Qual antibiótico utilizado? _____

Faz uso de profilaxia noturna? () Não () Sim, Qual antibiótico? _____

Faz uso de anti-colinérgico? () Não () Sim, Qual? _____ Dose? _____

Família aderente ao CIL? () Sim () Não () Não se aplica.

12- Diagnóstico ultrassonográfico

Ultrassonografia das vias urinárias

Data do US: ___/___/___ Medida Renal Longitud (cm) **Direita:** _____ **Esquerda:** _____
 Espessura Cortical **Dir:** () normal () red focal () red difusa **Esq:** () normal () red focal () red difusa
 Hidronefrose: () ausente () dir () esq () bilat Dilatação Ureteral: () ausente () dir () esq () bilat
 Jato Ureteral: () normal () reduzido a D () reduzido a E () não avaliado
 Volume Vesical (ml): _____ Espessura Parede Vesical (cm): _____ Urinou ao final do exame? () sim () não Resíduo Pos. Miccional (ml): _____ Bexiga: () normal () espessada () trabeculada () divertículos

13- Diagnostico Urodinâmico

Data Urodinâmica ___ / ___ / _____ Idade no dia do exame: _____ anos e _____ meses

Diagnóstico Urodinâmico:

CMG: () bexiga hiperativa () bexiga hipoativa
 () baixa complacência vesical () bexiga compensada () normal

EMG: () Sinergia () Dissinergia () sem atividade esfinteriana () não realizado

Pressão vesical máxima (cm H₂O): _____

Capacidade vesical máxima (ml) _____

Complacência vesical (ml/cm H₂O): _____

Pressão de Perda/micção (cm H₂O): _____ Resíduo _____

Capacidade esperada para idade (ml): _____

Melhora urodinâmica: () sim () não () 1º exame

14- Tratamento

Neurológico: _____

Na Urodinâmica: _____

APÊNDICE II- FICHA DE COLETA DE DADOS- SEGUIMENTO



Pesquisa Urodinâmica e Neurologia

Nº

SEGUIMENTO DOS PACIENTES

1- Dados do Paciente.

Paciente: _____ Pront: _____ D.N.____

Mãe: _____ Pront: _____ D.N.____

1- Exame físico

Peso (g): _____; PC (cm)_____; Comp. (cm)._____. PA(mmHg)_____

Fontanela anterior: () normal () fechada/estreita () ampla.

Pele redundante no couro cabeludo () sim () não

Desproporção crânio/facial () sim () não

Aumento da protuberância occipital () sim () não

Contato visual () adequado para a idade () inadequado para a idade.

AR:() normal () alterado_____

ACV:() normal () alterado_____

Abdomen:() normal () fezes palpáveis () cicatriz operatória _____

Genitália externa: () normal () alterado_____

Coluna vertebral :() normal () alterado_____

Membros inferiores:() normal () alterado_____

2-Se crises presentes ou suspeitas na primeira consulta

1ª crise – Idade_____ : Em vigência de febre?() sim () não. Em vigência de ITU: () sim () não

Apresentou alguma crise convulsiva antes desta consulta? () Sim () Não

Data? _____

Tipo:

() Mioclonica () Espasmos () Focal simples () Generalizada Clonica

() Espasmos () Focal Complexa () Generalizada Tônica

() Ausência () TCG () Generalizada Atônica

Tratamento para epilepsia: () sim () não
 () Uma droga () mais de uma droga: _____

3- EEG – nº _____

Data do exame _____ Idade _____ meses

Exame () normal () anormal

8- Neuroimagem

USTF Data do exame _____ Idade _____ meses

() Não realizada () Normal () Alterada

4- Episódios de Infecção do trato urinário (ITU) entre consultas:

Apresentou algum episódio de ITU antes desta consulta? () Sim () Não

Data? _____

Teve algum destes sintomas;

() febre () dor () irritabilidade () mudança na coloração da urina () mudança no odor da urina () piora das crises convulsivas e/ou espasmos

A ITU foi confirmada laboratorialmente () Sim () Não.

Urina coletada por CIL (cateterismo intermitente limpo)? () Sim () Não

Qual antibiótico utilizado? _____

Faz uso de profilaxia noturna? () Não () Sim, Qual antibiótico? _____

Faz uso de anti-colinérgico? () Não () Sim, Qual? _____ Dose? _____

Família aderente ao CIL? () Sim () Não () Não se aplica.

5- Diagnostico Urodinâmico nº _____

Data Urodinâmica ____ / ____ / _____ Idade no dia do exame: ____ anos e ____ meses

Diagnóstico Urodinâmico:

CMG: () bexiga hiperativa () bexiga hipoativa
 () baixa complacência vesical () bexiga compensada () normal

EMG: () Sinergia () Dissinergia () sem atividade esfinteriana () não realizado

Pressão vesical máxima (cm H₂O): _____

Capacidade vesical máxima (ml) _____

Complacência vesical (ml/cm H₂O): _____

Pressão de Perda/micção (cm H₂O): _____ Resíduo _____

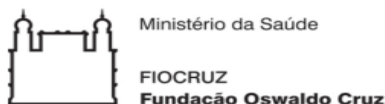
Capacidade esperada para idade (ml): _____

Melhora urodinâmica: () sim () não () 1º exame

6- Tratamento: Neurológico _____

Pelo ambulatório de Urodinâmica _____

ANEXO I- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: Avaliação de sequelas no sistema urinário em crianças portadoras de lesões neurológicas decorrentes de exposição fetal ao Zika vírus.

Pesquisador responsável e contato: Prof. Dra. Lucia Maria Costa Monteiro, telefone: 2554-1777, e-mail: lucia@iff.fiocruz.br

Instituição responsável pela pesquisa: IFF/FIOCRUZ

Endereço: Ambulatório de Urodinâmica Pediátrica, Avenida Rui Barbosa, 716, Flamengo RJ. Cep: 22.250-020

Nome do sujeito de pesquisa:

Prontuário:

Seu filho (a) está convidado a participar da pesquisa intitulada “Avaliação de sequelas no sistema urinário em crianças portadoras de lesões neurológicas decorrentes de exposição fetal ao Zika vírus”.

Esta pesquisa faz parte das investigações que vem sendo realizadas no IFF para descobrir e tratar possíveis problemas causados pela infecção fetal do Zika vírus. Vai avaliar se existem alterações no funcionamento da bexiga e dos rins e, se for o caso, como se deve diagnosticar e tratar estas alterações buscando evitar que elas causem problemas no futuro no controle da urina e no funcionamento dos rins de seu filho/filha.

A participação na pesquisa envolverá consultas e exames que são utilizados para diagnosticar e tratar as alterações no funcionamento do rim e da bexiga. Os exames são os mesmos solicitados a todos os pacientes encaminhados ao nosso ambulatório por suspeita de Zika, mesmo os que não estejam participando da pesquisa. Nenhuma conduta será tomada ou nenhum exame será solicitado somente por causa da pesquisa.

TCLE versão: Dezembro 2016

Rubrica Resp. paciente

Rubrica pesquisador



Possíveis riscos e desconfortos: alguns exames como a avaliação urodinâmica e a uretrocistografia incluem a introdução de um cateter através da uretra. Esse procedimento já é realizado em todo paciente com suspeita de alteração do funcionamento da bexiga. Para melhor entender o exame a equipe fará previa demonstração em modelos e bonecos disponíveis especialmente para isso no serviço. A equipe que fará o exame no IFF é a mesma que faz em todos os pacientes e tem experiência para a realização.

No caso da cintigrafia, os riscos e desconfortos estão associados a injeção para introdução do contraste e a um grau bem reduzido de radiação.

Através dos anos, a experiência da equipe tem reduzido o aparecimento de complicações, mas a equipe se compromete a fornecer assistência médica e manter um canal de comunicação direta via telefone ou presencial em caso de problemas causados pelos procedimentos de pesquisa.

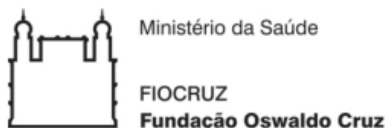
Benefícios: A pesquisa vai ajudar a entender melhor a evolução da síndrome congênita causada pelo Zika vírus, principalmente nas crianças que apresentam alguma alteração neurológica e por isso com maior risco de associação com alterações no funcionamento da bexiga e dos rins.

O maior benefício será descobrir precocemente se existe problema de bexiga e se existe risco de desenvolver lesão no rim, evitando a evolução para insuficiência renal crônica. A experiência de 20 anos do serviço indica que realizar o diagnóstico das alterações da bexiga antes do primeiro ano de vida reduz em até 3 vezes o risco de desenvolver lesão renal.

TCLE versão: Dezembro 2016

Rubrica Resp. paciente

Rubrica pesquisador



Garantias: As consultas e exames continuarão sendo marcados com os mesmos profissionais, independente da participação na pesquisa. A participação nesta pesquisa é inteiramente voluntária e o paciente poderá abandonar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isto cause qualquer prejuízo no tratamento.

Todos os dados coletados durante a pesquisa serão mantidos confidenciais. Somente os pesquisadores e os profissionais de saúde envolvidos terão acesso à informação. Não serão publicados dados ou informações que possibilitem a identificação de seu filho. Você receberá uma via idêntica deste documento assinada pelo pesquisador do estudo.

A participação no estudo não implicará em custos adicionais, e você não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação.

Você poderá cancelar a participação do seu filho (a) no projeto a qualquer momento sem prejuízo da assistência. Da mesma maneira poderá ter acesso aos dados referentes ao seu filho e poderá solicitar que os mesmos sejam retirados da pesquisa.

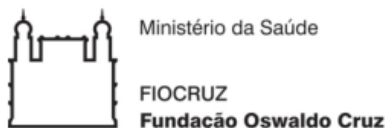
É garantido o direito a ressarcimento e indenização diante de eventuais danos provadamente decorrentes da pesquisa.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira, se encontra a disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (e-mail: cepiff@iff.fiocruz.br; Telefones: 2554-1730/fax: 2552-8491).

TCLE versão: Dezembro 2016

Rubrica Resp. paciente

Rubrica pesquisador



Autorizações e assinaturas

Esta autorização refere-se exclusivamente ao documento de três páginas, incluindo esta, que estão na mesma versão TCLE e contém as respectivas rubricas*.

Aprovação do sujeito de pesquisa.

Na qualidade de responsável legal,
eu, _____, como
_____ (grau de parentesco) autorizo voluntariamente a
participação do meu filho/a nesta pesquisa.

Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

Assinatura _____

Data _____

Telefone _____

Testemunha

Nome _____

Documento _____

Endereço/telefone _____

Assinatura _____

Data _____

Investigador que obteve o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome _____

Assinatura _____

* Todas as páginas do TCLE deverão ser rubricadas pelo participante do estudo e ou seu representante legal e pelo pesquisador que conduziu a autorização do TCLE (Carta circular nº 003/CONEP/CNS - 2011 e Resolução 466/12)

ANEXO II - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de sequelas no sistema urinário em crianças portadoras de lesões neurológicas decorrentes de exposição fetal ao Zika vírus.

Pesquisador: Lucia Maria Costa Monteiro

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 60168616.4.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.871.167

Apresentação do Projeto:

O objetivo do estudo é avaliar, através de uma coorte prospectiva de 2 anos, crianças portadoras de sequela neurológica associada a infecção vertical pelo Zika vírus a partir de 1 mês de idade, estudando o grau de comprometimento do sistema urinário avaliando prognóstico, diagnóstico e acompanhamento. Proceder-se-á história clínica, exame físico, exames laboratoriais e de imagem, e avaliação urodinâmica. Crianças com exame normal serão reavaliadas até o segundo ano de vida, ou sob disfunção miccional.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal do estudo é avaliar e orientar a conduta das possíveis sequelas ao sistema urinário geradas pela infecção fetal do Zika vírus, mitigando o impacto da doença na população.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto relaciona como riscos relacionados a complicações do cateterismo uretral, necessário para a realização da avaliação urodinâmica, e o risco dos pacientes não serem encaminhados para avaliação ou seguirem o protocolo completo. Quanto aos benefícios à sociedade, o projeto contribuirá para evitar os problemas crônicos relacionados à incontinência urinária e a reduzir o custo socioeconômico da mesma. O projeto relaciona benefícios ao paciente relativos ao diagnóstico adequado e redução de complicações.

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 1.871.167

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Todas as ponderações foram satisfatoriamente observadas

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todas as ponderações foram satisfatoriamente observadas

Recomendações:

Evitar incluir participantes que já estejam participando de outros projetos de Zika vírus.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Observar recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: RUI BARBOSA, 716
 CEP: 22.250-020
 Bairro: FLAMENGO
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

Página 02 de 03

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 1.871.167

RIO DE JANEIRO, 15 de Dezembro de 2016
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - FIOCRUZ

Assinado por:
 Ana Maria Aranha Magalhães Costa
 (Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

ANEXO III- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-EMENDA

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação de sequelas no sistema urinário em crianças portadoras de lesões neurológicas decorrentes de exposição fetal ao Zika vírus.

Pesquisador: Ludia Maria Costa Monteiro

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 60168616.4.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS
CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E
TECNOLOGICO-CNPQ
Ministério da Saúde

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.136.815

Apresentação do Projeto:

Emenda (E1).

Parecer baseado nos documentos PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1860230_E1.pdf, Ementa2021.pdf e TermosdeConcessaodoProjeto.pdf anexados à Plataforma Brasil em 25/11/2021.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo a pesquisadora: "Esta emenda segue a solicitação de extensão do tempo de acompanhamento das crianças com Síndrome Congênita do vírus Zika assistidas na coorte Institucional do IFF/Fiocruz , já aprovada por este CEP.

Propõe especificamente ampliar o tempo para acompanhamento das crianças que apresentaram sequelas urológicas, para permitir a avaliação da evolução e da resposta ao tratamento que vem sendo realizado. A publicação do protocolo de avaliação das sequelas urológicas e a expansão das ações para outros centros também permitiu que crianças com SCVZ de outras coortes fossem avaliadas, diagnosticadas e tratadas.

Endereço: RUI BARBOSA, 718

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepff@ff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 5.136.915

Está sendo criada uma rede nacional, atualmente com seis instituições participantes incluindo o IFF, com o objetivo de gerar evidências para fortalecer o cuidado a essas crianças. Esta emenda também inclui a contribuição do IFF no processo de análise nacional dos resultados do uso do protocolo de avaliação de sequelas urológicas e a utilização desses dados de pesquisa em publicações conjuntas, para avaliar o protocolo publicado, que também vem sendo aplicado em outros centros e coortes, ampliando o conhecimento da doença e fortalecendo as evidências para o cuidado de crianças com sequelas urológicas e SCVZ.”

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A emenda não altera riscos e benefícios descritos no projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora solicita extensão de prazo e apresenta cronograma discriminado até novembro de 2023.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1860230_E1.pdf - ok

Ementa2021.pdf - ok

TermosdeConcessaadoProjeto.pdf - ok

Recomendações:

O (A) pesquisador(a) deve observar os prazos e frequências estabelecidos pela resolução 466/12 e NOB 001/13 para o envio de relatórios de modo a manter o CEP informado sobre o andamento da pesquisa (relatórios parciais semestralmente e relatório final ao término da pesquisa).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: RUI BARBOSA, 716	CEP: 22.250-020
Bairro: FLAMENGO	
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730	Fax: (21)2552-8491
	E-mail: cepff@ff.fiocruz.br

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 5.136.015

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1860230_É1.pdf	25/11/2021 18:46:56		Aceito
Outros	Ementa2021.pdf	25/11/2021 18:45:14	Lucia Maria Costa Monteiro	Aceito
Declaração do Patrocinador	TermosdeConcessaodoProjeto.pdf	25/11/2021 18:40:08	Lucia Maria Costa Monteiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoZikarevisaodezembro2016Plataforma.pdf	05/12/2016 15:45:38	Lucia Maria Costa Monteiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclezikaversaoPlataformadez2016.doc	05/12/2016 15:44:54	Lucia Maria Costa Monteiro	Aceito
Declaração do Patrocinador	aprovacaofinanciamentoCNPq.pdf	24/11/2016 14:52:54	Lucia Maria Costa Monteiro	Aceito
Outros	cartaCEPnov2016.pdf	24/11/2016 14:46:53	Lucia Maria Costa Monteiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	EquipeAssinaturasZika.pdf	24/11/2016 14:44:24	Lucia Maria Costa Monteiro	Aceito
Outros	cartaanuenciacheffprojetoZika.pdf	20/09/2016 18:27:39	Lucia Maria Costa Monteiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cartaautorizacao.pdf	12/09/2016 19:38:59	Lucia Maria Costa Monteiro	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoprojetoZika.pdf	12/09/2016 19:37:26	Lucia Maria Costa Monteiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 30 de Novembro de 2021

Assinado por:
Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador(a))

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@ff.fiocruz.br