

João Luiz Gomes Parizi

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PADRÃO VESICAL DE PACIENTES
COM BEXIGA NEUROGÊNICA EM MIELOMENINGOCELE
OPERADOS *IN UTERO VERSUS* NO PERÍODO PÓS NATAL**

Dissertação apresentada à Escola
Paulista de Medicina da Universidade
Federal de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

SÃO PAULO

2018

João Luiz Gomes Parizi

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PADRÃO VESICAL DE PACIENTES
COM BEXIGA NEUROGÊNICA EM MIELOMENINGOCELE
OPERADOS *IN UTERO VERSUS* NO PERÍODO PÓS NATAL**

Dissertação apresentada à Escola
Paulista de Medicina da Universidade
Federal de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Orientador:

Professor Doutor Antonio Macedo Jr.

Coorientadoras:

Professora Doutora Maria Cristina de
Andrade

Professora Doutora Marcela Leal da Cruz

SÃO PAULO

2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Antonio Rubino de Azevedo,
Campus São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Parizi, João Luiz Gomes

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PADRÃO VESICAL DE
PACIENTES COM BEXIGA NEUROGÊNICA EM
MIELOMENINGOCELE OPERADOS IN UTERO VERSUS NO
PERÍODO PÓS NATAL / João Luiz Gomes Parizi. - São Paulo, 2018.
xiii, 38f.**

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo, Escola
Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Programa de Pós
Graduação em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria.

Título em inglês: **COMPARATIVE EVALUATION OF VESICAL
PATTERN PATIENTS WITH NEUROGENIC BLADDER IN
MYELOMENINGOCELE OPERATED IN UTERO VERSUS
OPERATED IN THE PERIOD POST NATAL.**

1. bexiga urinária neurogênica. 2. meningomielocoele. 3. terapias
fetais.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E CIÊNCIAS
APLICADAS À PEDIATRIA

Chefe do departamento:

Prof. Dra. Ana Lúcia Goulart

Coordenador do Curso de Pós Graduação:

Prof. Dr. Dirceu Sole

João Luiz Gomes Parizi

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DO PADRÃO VESICAL DE PACIENTES
COM BEXIGA NEUROGÊNICA EM MIELOMENINGOCELE
OPERADOS *IN UTERO VERSUS* NO PERÍODO PÓS NATAL**

Presidente da Banca:

Prof. Dr. Antonio Macedo Jr.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Dr. Ricardo Luís Vita Nunes – Universidade de São Paulo (USP)

Prof. Dr. Carlos Alberto Ricetto Sacomani – Hospital AC Camargo

Prof. Dr. Anelise Del Vecchio – Universidade Federal de São Paulo
(UNIFESP)

DEDICATÓRIA

À mulher da minha vida Marcela, por todo o apoio, incentivo e paciência durante essa jornada. Meus sinceros agradecimentos!

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me dar o dom da vida, por me dar a oportunidade de Te conhecer, crescer e conviver em comunidade Cristã, onde aprendi a confiar em Seus caminhos.

Aos meus pais, José Luiz e Arlete, pelo o apoio e incentivo aos estudos, por toda dedicação à mim, por todas renúncias que fizeram pela nossa família, por serem exemplos de pais, professores e mestres, meu eterno e mais sincero agradecimento.

À minha esposa Marcela, por todo o incentivo, apoio e ajuda na realização dessa dissertação. Sou eternamente agradecido e realizado por te-lá em minha vida.

À toda minha família, em especial minhas irmãs Natália e Ana Carolina, que além de irmãs, são minhas amigas, companheiras e me proporcionaram ter sobrinhos que tanto amo, com momentos de alegrias e felicidade.

Ao professor Dr. Antonio Macedo Jr, por todos os ensinamentos na formação acadêmica, pelos ensinamentos na formação humana, pela orientação dessa dissertação. Às professoras coorientadoras, Marcela e Maria Cristina, pela orientação dessa dissertação.

À toda equipe NUPEP, formados pelos Drs. Gilmar Garrone, Riberto Liguori, Sérgio Ottoni, Marcela da Cruz e Ricardo Marcondes, por todos ensinamentos e disponibilidade em ajudar nos momentos mais difíceis.

À equipe CACAU, em especial à psicóloga Dalva, à enfermeira Maria José e à secretária Suzi, por toda parceria e amizade ao longo dos últimos 3 anos.

À toda equipe de urologistas e residentes do Hospital Regional de Presidente Prudente, chefiado pelo Dr. Oscar Rubni, por toda parceria, incentivo e amizade.

À todos os amigos, em especial meu parceiro de fellowship Gustavo Marconi e aos parceiros de pós graduação Jorge Pompermaier e Maria Isabel, pelos desafios e momentos vivenciados e vencidos juntos.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse projeto.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças à Deus, não sou o que era antes”.

(Martin Luther King)

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	v
AGRADECIMENTOS.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE TABELAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xii
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 OBJETIVO.....	10
3 METODOLOGIA.....	11
3.1 Protocolo de análise de prontuários.....	12
3.2 Avaliação urológica clínica.....	13
3.2.1 Mobilidade dos membros inferiores.....	13
3.2.2 Início da avaliação urológica.....	14
3.2.3 Infecção do trato urinário.....	14
3.3 Ultrassonografia de rins e vias urinárias.....	14
3.4 Uretrocistografia retrógrada e miccional.....	16
3.5 Estudo urodinâmico.....	18
3.5.1 Capacidade cistométrica.....	18
3.5.2 Complacência vesical.....	18
3.5.3 Pressão detrusora máxima.....	19
3.5.4 Hiperatividade detrusora.....	19
3.5.5 Hipocontratilidade detrusora.....	19
3.5.6 Dissinergia vésico-esfincteriana.....	19
3.5.7 Perdas urinárias.....	20
3.5.8 Classificação do padrão vesical.....	20
3.6 Tratamento.....	21
3.7 Aspectos éticos.....	22
3.8 Armazenamento e análise de dados.....	22
4 RESULTADOS.....	23
4.1 Dados gerais.....	23

4.2	Dados urológicos.....	25
4.3	Dados urodinâmicos.....	27
4.4	Evolução do padrão vesical.....	28
4.5	Avaliação do tratamento.....	29
5	DISCUSSÃO.....	31
5.1	Dados gerais.....	32
5.2	Dados urológicos.....	33
5.3	Dados urodinâmicos.....	34
5.4	Evolução do padrão vesical.....	35
5.5	Avaliação do tratamento.....	36
6	CONCLUSÃO.....	38
7	REFERÊNCIAS.....	39

Anexos

Bibliografia Consultada

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Classificação de Hidronefrose.....	16
Figura 2. Classificação de Refluxo Vesico-ureteral.....	17
Figura 3. Gráficos da distribuição de sexo dos pacientes por grupo.....	23
Figura 4. Gráficos da distribuição regional dos pacientes por grupo.....	24
Figura 5. Evolução do padrão vesical.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. População de estudo.....	12
Tabela 2. Classificação da mobilidade de membros inferiores.....	14
Tabela 3. Classificação de hidronefrose.....	15
Tabela 4. Classificação do padrão vesical.....	21
Tabela 5. Dados urológicos: Grupo 1 <i>versus</i> Grupo 2.....	26
Tabela 6. Dados urológicos: Grupo 1 <i>versus</i> Grupo 3.....	26
Tabela 7. Dados urodinâmicos: Grupo 1 <i>versus</i> Grupo 2.....	28
Tabela 8. Dados urodinâmicos: Grupo 1 <i>versus</i> Grupo 3.....	28
Tabela 9. Comparação do padrão vesical: Grupo 1 <i>versus</i> Grupo 2.....	29
Tabela 10. Comparação do padrão vesical: Grupo 1 <i>versus</i> Grupo 3.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP – Antero-posterior

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CIL – Cateterismo limpo intermitente

CMH20 – Centímetros de água

CV – Capacidade vesical

DLPP – Detrusor Leak Point Pressure

DVP – Derivação ventriculo peritoneal

EMG – Eletromiografia

EUA – Estados Unidos da América

EUD – Estudo Urodinâmico

ITU – Infecção do trato urinário

MMC – Mielomeningocele

MOMS – Management of Myelomeningocele Study

NUPEP – Núcleo de Urologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina

RVU – Refluxo vésico-ureteral

S1 – Primeira vertebra sacral

T1 – Primeira vertebra torácica

UCM – Uretrocistografia retrograda e miccional

Ug – Microgramas

UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo

USG – Ultrassonografia

RESUMO

Introdução: A MMC é definida como uma malformação do sistema nervoso central ocasionada pela falha no fechamento do tubo neural no período embrionário. Através de estudos observacionais definiu-se que o déficit neurológico resulta de dois fatores: a falha inicial da formação do tubo neural e a lesão contínua do tecido neural exposto no ambiente intra-uterino. A correção no período fetal tem apresentado resultados positivos em relação à recuperação da função motora e neurológica. Contudo, ainda é necessário aprimorar o conhecimento sobre o padrão vesical desses pacientes, assim como investigar sua relação com o período de correção do defeito neurológico. **Objetivo:** Avaliar os possíveis benefícios urológicos dos pacientes submetidos a correção da MMC *in útero*. **Métodos:** Foram criados 3 grupos de pacientes e analisados de forma seriada e retrospectiva: o Grupo 1 (pacientes submetidos a correção da MMC no período fetal) formado por 88 pacientes; o Grupo 2 (pacientes submetidos a correção da MMC após o nascimento) formado por 86 pacientes e destes, 38 pacientes iniciaram seguimento antes dos 12 meses de vida formando o Grupo 3. Analisaram-se dados gerais, urológicos, urodinâmicos, evolução do padrão vesical e resposta vesical ao tratamento. **Resultados:** O Grupo 1 apresenta a mesma quantidade de pacientes do sexo feminino e do sexo masculino (44F e 44M); no Grupos 2 e 3 o sexo feminino prevalece em relação ao masculino. A presença de ITU foi estatisticamente maior nos pacientes operados no período pós natal, correspondendo a 45% dos pacientes, enquanto nos pacientes do Grupo 1 esse valor foi de 20%. A presença de hidronefrose ocorreu em 20,7% no Grupo 1, 22,6% no Grupo 2 e 28,9% no Grupo 3, sem significância estatística quando comparados. Verificou-se a presença de RVU em todos os grupos analisados, com ocorrência de 15% em todos os grupos. Os dados urodinâmicos mostram estatisticamente maior prevalência de hiperatividade vesical no Grupo 1 (*in útero*) em comparação com os Grupos 2 e 3 (pós natal), porém não houve diferença estatística na comparação entre os grupos nos demais parâmetros urodinâmicos analisados (presença de perda urinária, capacidade vesical e complacência vesical). O padrão vesical de alto risco na avaliação inicial, ocorreu em 56%, 50% e 46% nos grupos 1, 2 e 3 respectivamente. Houve uma tendência a diminuição das porcentagens do padrão vesical de alto risco e aumento das porcentagens do padrão considerado normal na avaliação da resposta do tratamento clínico aplicado ao longo do tempo, em todos os grupos. Os pacientes com padrão vesical incontinentes e hipocontrátil tendem a manter o mesmo padrão vesical ao longo do tempo. **Conclusão:** Os resultados contribuem para o aprimoramento do conhecimento em relação à correção do defeito do tubo neural *in utero*, mostrando que, em relação aos parâmetros urológicos, os pacientes não apresentam melhora quando comparados a pacientes operados no período pós natal.

ABSTRACT

Introduction: Myelomeningocele is defined as a malformation of the central nervous system caused by the failure of the neural tube closure during the embryonic period. It was defined through observational studies that the neurological deficit results from two factors: the initial failure of neural tube formation and the continuous injury of exposed neural tissue in the intrauterine environment. Correction during the fetal period has presented positive results regarding the motor and neurological function. However, it is still necessary to improve the knowledge about the bladder pattern of patients with MMC and neurogenic bladder, as well as to investigate their relationship with the period of correction of the neurological defect.

Objective: To evaluate the possible urologic benefits of patients undergoing in utero MMC correction. **Methods:** Three groups of patients were analyzed in a serial and retrospective way: Group 1 (patients submitted to MMC correction during the fetal period) formed by 88 patients; Group 2 (patients undergoing MMC correction after birth) was formed by 86 patients, and Group 3 formed by 38 patients of the previous group who started the follow-up before 12 months of life. The collected data for analysis and comparison of these groups were based on patients overall characteristics, urological and urodynamic tests, evolution of the bladder pattern and bladder response to treatment. **Results:** Group 1 presented the same number of female and male patients; the female sex prevailed in groups 2 and 3. The presence of UTI was statistically higher in patients operated in the postnatal period, corresponding to 45% of patients, whereas in Group 1 this feature corresponds only to 20% of patients. The presence of hydronephrosis occurred in 20.7% of Group 1, 22.6% of Group 2 and 28.9% of Group 3, without statistical significance when compared. The presence of VUR was verified in all the analyzed groups, with an occurrence of 15% in all groups. The urodynamic data showed a statistically higher prevalence of bladder hyperactivity in Group 1 (in utero) in comparison to the other groups, although no statistical difference was observed between groups regarding other urodynamic parameters (presence of urinary loss, bladder capacity and bladder compliance). The high-risk bladder pattern in the initial evaluation occurred in 56%, 50% and 46% of groups 1, 2 and 3, respectively. There was a tendency to decrease the percentages of the high risk bladder pattern and increase the percentages of the standard considered normal by assessing the clinical treatment response applied over time, in all groups. Patients with incontinent and hypoconstricting bladder tend to maintain the same bladder pattern over time. **Conclusion:** This study contribute to the improvement of the knowledge regarding the correction of the neural tube defect (myelomeningocele) in utero, showing that patients operated during the fetal period do not significantly improve their urological parameters when compared to patients operated in the postnatal period.

1 INTRODUÇÃO

A espinha bífida é a anomalia congênita mais comum do sistema nervoso central compatível com a vida e a mielomeningocele (MMC) é a variante de maior incidência. A mielomeningocele, também conhecida como espinha bífida aberta, é definida como uma malformação do sistema nervoso central ocasionada pela falha no fechamento do tubo neural no período embrionário (Adzick *et al.*, 2011).

A formação da coluna vertebral e medula espinhal começa por volta do 18º dia de gestação e termina no 35º dia, com fechamento completo do tubo neural no sentido caudal. A lesão neurológica se localiza na região sacral em 20% dos casos, na região lombossacra em 47% e lesão lombar em 26%, e 7% dos casos nas regiões torácica e cervical (Bauer *et al.*, 2008).

Pesquisas focadas na etiologia do defeito do fechamento do tubo neural indicam inúmeros fatores relacionados, entretanto o mecanismo exato que resulta no fechamento incorreto do tubo neural e o que produz um estado disráfico, ainda precisa ser elucidado (Campbell e Walsh, 2015). Estudos indicam fatores genéticos, exposição a drogas e toxinas e déficits de micronutrientes na etiologia deste processo patológico (Adzick *et al.*, 2013).

O déficit materno de folato é o principal elemento verificado na etiologia dos distúrbios do fechamento do tubo neural, comprovado pelos bons resultados na suplementação em mulheres grávidas. Czeizel e Dudás (1992), mostraram, através de um estudo randomizado, que a suplementação com ácido fólico resultou em decréscimos de 50 a 70% na prevalência dos distúrbios do fechamento do tubo neural. Desde 1992, recomenda-se o uso diário de suplementação de ácido fólico (400 ug), pelo menos 4 semanas antes da gravidez e que se mantenha no primeiro mês de gestação (Czeizel e Dudás *et al.*, 1992; Dawson *et al.*, 2001).

Uma vez que apenas um terço das mulheres grávidas utiliza a suplementação de ácido fólico de forma adequada (Honein *et al.*, 2001), políticas públicas têm sido desenvolvidas de forma a incluir este componente nas dietas das mesmas, como por exemplo, a adição de suplemento de ácido fólico na farinha de trigo utilizadas na alimentação (*Food and Drug*

Regulations, 1998). Estas medidas, resultaram em um decréscimo de 20 a 50% na prevalência de distúrbios de fechamento do tubo neural (Honein *et al.*, 2001; Godwin *et al.*, 2008).

Os demais fatores de risco bem documentados são: risco familiar, dado que a mãe com uma criança afetada apresenta probabilidade de 20 a 50 vezes maior de ter outro filho com distúrbio de fechamento do tubo neural; idade materna avançada; obesidade materna; diabetes gestacional; febre materna e/ou gripe; consumo materno de cafeína; exposições ocupacionais; baixo nível educacional materno; baixo nível socioeconômico materno; fumo passivo materno; evento estressante periconceptual; baixo ganho de peso materno; uso materno de antagonistas de ácido fólico, como ácido valproico e/ou carbamazepina; histórico prévio de aborto ou outro defeito de nascimento congênito e nascimento com idade gestacional alta (Campbell e Walsh, 2015).

A incidência de defeitos do tubo neural a nível mundial, varia de 0,3 a 4,5 por 1000 nascimentos (Jong *et al.*, 2008). Dados do ministério da saúde revelam incidência de 1,9 para cada 10.000 nascidos vivos no Brasil (Ministério da Saúde, 1994), enquanto nos Estados Unidos a incidência é de 3,5 por 10.000 nascidos vivos (Parker *et al.*, 2010).

A patogenia desta malformação é caracterizada pela exposição da medula espinhal e de algumas de suas raízes que se projetam para o interior do saco da meningocele, sofrendo pressão com o crescimento fetal, e desencadeando um quadro variável de defeitos neurológicos, musculoesqueléticos, gastrointestinais e de desenvolvimento.

A lesão neurológica produzida pela MMC pode ser variável, dependendo de quais elementos neurais foram afetados com o saco da meningocele. O local ósseo acometido pela MMC pode diferir da maior extensão da lesão neurológica de uma a três vértebras em qualquer direção, fornecendo pouca ou nenhuma informação sobre o nível neurológico exato e a lesão produzida (Bauer *et al.*, 1977).

Os bebês nascidos com MMC, em sua grande maioria (mais de 75%) (Bauer *et al.*, 2008), apresentam a Síndrome de Arnold-Chiari II, caracterizada pela projeção do vermis cerebelar e quarto ventrículo através do forame magno, alongamento e torção da medula com deslocamento

caudal da medula espinhal cervical, obliteração da cisterna magna e uma pequena fossa posterior do crânio (McLone e Dias, 2003). Esta malformação produz efeitos adicionais para disfunção nessas vias nervosas já afetadas, ocasionando hidrocefalia e desenvolvimento de anormalidades cerebrais, apresentando efeitos nas funções motoras e cognitivas bem documentados na literatura (Adzick *et al.*, 2011).

A bexiga neurogênica é caracterizada por alterações da função vesical desencadeadas por causa neurológica. Os distúrbios do tubo neural são responsáveis por 90% das causas de bexiga neurogênica na infância, sendo 85% causada por MMC, 8% por espinha bífida oculta e em menor proporção causada por agenesia sacral, ânus imperfurado, paralisia cerebral, trauma medular e tumores primários ou secundários do sistema nervoso central (Bauer *et al.*, 2012).

O principal risco nos pacientes portadores de bexiga neurogênica é a deterioração da função renal. Após o nascimento de uma criança com MMC, além de medidas para correção do defeito do tubo neural, devem ser realizados, avaliação precoce e monitorização do paciente. A ultrassonografia renal e a mensuração da urina residual são realizadas o mais precocemente possível, devendo ocorrer de forma subsequentes, para que os sinais de deterioração da função e drenagem do trato urinário possam ser detectados, iniciando medidas terapêuticas antes que ocorra qualquer deterioração na arquitetura e na função do trato urinário superior (Bauer *et al.*, 2012).

Se detectado a presença de hidronefrose, dilatação ureteral, alteração no tamanho ou arquitetura renal, aumento da espessura da parede vesical na ultrassonografia inicial, é recomendada a realização de uma uretrocistografia (UCM) (Bauer *et al.*, 2012).

McGuire *et al.* (1981) observaram a correlação entre as pressões de fechamento uretral e intravesical no momento em que ocorria a perda urinária com o curso clínico de pacientes, definindo que pressões maiores do que 40 cm H₂O, apresentam, de forma significativa, maiores problemas clínicos, como refluxo vesicoureteral (RVU) e dilatação ureteral. Este conceito caracterizou a importância do estudo urodinâmico no cenário da avaliação, acompanhamento e definição de condutas dos pacientes portadores de bexiga neurogênica secundária às mielodisplasias (McGuire *et al.*, 1981).

Portanto, é recomendado, assim que possível, que a criança deva ser submetida ao estudo urodinâmico e caso seja encontrado hiperatividade detrusora, baixa complacência, elevada pressão de perda ou dissinergia vesicoesfincteriana, que também seja realizada a UCM (Bauer et al., 2012).

A realização da UCM define informações sobre a aparência radiológica do trato urinário, como morfologia vesical, presença ou não da dilatação do colo vesical e uretra proximal e presença do refluxo vesicoureteral (McGuire *et al.*, 1981). Os resultados dos exames supracitados direcionam a conduta a ser oferecida. De maneira geral, o tratamento consiste em manter a bexiga com uma boa capacidade e adequada complacência, aliados ao esvaziamento vesical completo com baixa pressão. Para atingir estes objetivos, na maioria dos casos, utiliza-se medicações anticolinérgicas e o cateterismo intermitente limpo (CIL).

Estudos mostraram que o tratamento da bexiga neurogênica com implementação do cateterismo intermitente limpo (CIL), leva a uma significativa redução da descompensação vesical, ureterohidronefrose e refluxo vesicoureteral (RVU) (Drzewiecki *et al.*, 2011). A conduta expectante nesta situação clínica ou o insucesso no tratamento pode levar a mudanças irreversíveis na bexiga, havendo a necessidade de terapias mais complexas, como é o caso da ampliação vesical (Drzewiecki *et al.*, 2011).

Os avanços no diagnóstico ultrassonográfico tem tornado cada vez mais precoce a identificação de defeitos no tubo neural, e consequentemente permite avaliar a evolução clínica destes pacientes no período antenatal (Adzick *et al.*, 2013). A ultrassonografia pré-natal sugere que o dano ao sistema nervoso central de um feto com MMC é progressivo, pois o movimento dos membros inferiores pode ser perdido e a hérnia posterior e a hidrocefalia podem piorar durante a gestação (Korenromp *et al.*, 1986; Sival DA *et al.*, 1997).

Nas décadas de 80 e 90, outros estudos também sugeriram a patogenia progressiva da lesão neurológica na MMC. A observação dos movimentos das pernas dos fetos com defeito no tubo neural no início da gestação é semelhante aos dos fetos que não apresentaram defeitos no tubo neural (Korenromp *et al.*, 1986). Posteriormente, outro estudo sobre aspectos de exames patológicos em fetos humanos com MMC identificou vários graus

de perda de tecido nervoso no decorrer da gestação (Hutchins *et al.*, 1996). Estudos em animais demonstraram que a cobertura pré-natal de lesões neurológicas pode preservar a função neurológica e limitar a herniação do cérebro posterior (Meuli *et al.*, 1995).

A partir desses estudos, define-se que o déficit neurológico é o resultado de dois fatores: a falha inicial da formação do tubo neural e a lesão contínua do tecido neural exposto no ambiente intra-uterino, que resulta de problemas mecânicos e trauma químico. Sugere-se assim, que a intervenção *in utero* possa melhorar os resultados desses pacientes (Adzick *et al.*, 2011).

Estudos realizados em modelos animais (roedores, coelhos, ovelhas e primatas) com o objetivo de avaliar o benefício de intervenções fetais na diminuição da exposição neurológica mostram que o fechamento do defeito do tubo neural no período pré-natal produz melhora da função motora, urinária e conduz a reversão da malformação de Arnold-Chiari, nestes animais (Pedreira *et al.*, 2007 e vonKochCS *et al.*, 2005) (Hirose e Farmer, 2009).

A cirurgia fetal havia sido reservada para situações específicas em que haveria morbidade ou mortalidade perinatal significativa, adotada para minimizar o risco materno e maximizar o benefício potencial no feto. As doenças previamente tratadas incluíam uropatias obstrutiva graves; hérnia diafragmática congênita; teratoma sacrococcígeo, malformação adenoide cística (Hirose e Farmer, 2009). Diante das evidências da teoria do duplo-dano, a MMC foi a primeira malformação fetal não letal em que se realizou uma cirurgia intra-útero. Para minimizar a morbidade materna, as primeiras tentativas de reparo da MMC fetal humana foram feitas de forma endoscópica, porém após dois anos, o grupo da Universidade de Vanderbilt, afirmou em seus resultados, que o método de reparo aberto é superior ao método endoscópico (Bruner *et al.*, 1999).

Em 1997, foi realizada a primeira correção de MMC *in utero* com sucesso (Tulipan *et al.*, 1998). Com o objetivo de identificar a segurança e a eficácia do reparo pré-natal da mielomeningocele, foi conduzido o estudo MOMS (*Management of Myelomeningocele Study*). O estudo foi realizado em três centros de cirurgia materno-fetal, o Hospital Infantil da Filadélfia, Universidade Vanderbilt e a Universidade da Califórnia (San Francisco) -

EUA, juntamente com o centro independente de coordenação de dados na Universidade George Washington e com o Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano Eunice Kennedy Shriver - EUA (Adzick *et al.*, 2011). Este estudo americano, multicêntrico, randomizado e prospectivo, identificou gestantes com feto único, mielomeningocele com o limite superior localizado entre T1 e S1, idade gestacional de 19 a 25,9 semanas, cariótipo normal, e idade materna de pelo menos 18 anos, que concordassem em participar do estudo. As gestantes foram randomizadas para intervenção *in utero* (até as 26 semanas de idade gestacional) ou após o nascimento (Adzick *et al.*, 2011).

Em relação ao período gestacional e complicações neonatal houve maior complicação no grupo pré natal, incluindo oligoidrâmnio, descolamento de placenta e ruptura espontânea de membrana. Os fetos que foram operados no período pré-natal nasceram com uma idade gestacional média de 34,1 semanas, sendo 13% antes das 30 semanas de gestação, enquanto aqueles no grupo de cirurgia pós-natal nasceram em uma média de 37,3 semanas de gestação (Adzick *et al.*, 2011).

Os resultados indicaram que a correção *in utero* melhora a função neurológica do paciente, reduz a morbidade da hidrocefalia e da síndrome de Arnold-Chiari, com menor necessidade de derivações nos 12 primeiros meses (apenas 40% para o grupo de intervenção no pré-natal, contra 82% no grupo pós-natal). Este estudo mostrou também, que a cirurgia *in utero* melhora a função motora aos 30 meses, 42% do grupo de cirurgia pré-natal estavam caminhando independentemente aos 30 meses de idade em comparação com 21% do grupo de cirurgia pós-natal (Adzick *et al.*, 2011).

O estudo MOMS foi um divisor no manejo e seguimento dos pacientes com mielomeningocele operados *in utero*, com importantes resultados principalmente relacionados aos efeitos neurológicos e ortopédicos. Entretanto, constata-se que, neste estudo, não foram publicados dados sobre os aspectos urológicos, deixando uma lacuna sobre este conhecimento.

Leal da Cruz *et al.* (2015) realizaram um estudo prospectivo em que pacientes operados *in utero*, no qual foram analisados dados clínicos,

exames de imagem como ultrassonografia e uretrocistografia e resultados de estudo urodinâmico. Os autores mostraram que 93,7% dos pacientes submetidos a cirurgia pré-natal apresentaram disfunção vesical (incontinência ou pressão alta da bexiga) e concluíram que são necessárias melhores avaliações dos reais benefícios do reparo do tubo neural *in utero*.

Também com o propósito de avaliar a função vesical de pacientes com MMC operados *in utero*, um estudo de coorte realizado pelo grupo de Vanderbilt, realizou estudo urodinâmico em 23 pacientes com média de idade de 6,5 meses, onde os parâmetros analisados foram capacidade e complacência vesical, pressão detrusora de perda durante manobra de Valsalva, presença de contrações não inibidas, eletromiografia do assoalho pélvico e mensuração de urina residual pós-micção. Os resultados mostraram menor complacência vesical em 26% dos casos, refluxo vesicoureteral em 17%, extravasamento urinário com pressões acima de 40 cm H₂O em 82%, menor capacidade vesical do que a esperada para idade e peso em 34%, hipotonia ou arreflexia detrusora em 43% dos casos, contrações não inibidas em 13% dos pacientes, dos quais 50% apresentavam refluxo e 13% apresentavam evidências de dissinergia vesicoesfincteriana na videofluoroscopia. Concluiu-se então, que os parâmetros urodinâmicos eram semelhantes aos publicados na literatura em comparação às crianças submetidas ao fechamento pós-natal padrão (Holzbeierlein *et al.*, 2000).

Clayton *et al.* (2011) publicaram um estudo através de análise retrospectiva de prontuários, onde foram criados 2 grupos, sendo 28 pacientes submetidos a fechamento da MMC no período fetal (14 destes com estudo urodinâmico) e 33 no período pós natal (21 destes com estudo urodinâmico). Os resultados não se mostraram favoráveis para a correção *in utero*, porém foram poucos os pacientes e os parâmetros urodinâmicos analisados. Além deste estudo, foram encontrados na literatura somente outros dois trabalhos dedicados ao estudo comparativo entre pacientes operados antes do nascimento e após o nascimento, como os trabalhos de Brock *et al.* (2015) e Horst *et al.* (2016).

Brock *et al.* (2015) publicaram o segmento urológico do estudo MOMS, com 56 pacientes no grupo pré natal e 59 no grupo pós natal. Nesse estudo, o desfecho primário foi definido como a morte ou a necessidade de

cateterismo intermitente limpo (CLI) aos 30 meses de idade. Os desfechos secundários incluíram anormalidades da bexiga e dos rins observadas por urodinâmica e ultrassonografia realizados aos 12 e 30 meses. A cirurgia pré-natal não reduziu significativamente a necessidade de CLI aos 30 meses de idade e foi associada com menor trabeculação vesical (Brock *et al.*, 2015). O segmento urológico do estudo MOMS gerou grande expectativa na comunidade científica, porém como neste estudo os pacientes foram acompanhados por urologistas em seus serviços de origem, que recebiam informações do protocolo a ser seguido, os dados gerados não foram uniformes. Além disso, não foram apresentados informações relevantes da urodinâmica, como hiperatividade, complacência vesical, pressão detrusora de perda urinária, incontinência e capacidade esperada da bexiga. Por estes motivos os autores afirmaram que os achados da pesquisa não são claros e confirmam a necessidade de acompanhamento urológico a longo prazo (Macedo *et al.*, 2015).

Em contrapartida aos resultados apresentados pelos autores supracitados, Horst *et al.* (2016) mostraram em seus resultados diferentes conclusões. Eles se propuseram a avaliar de forma prospectiva dois grupos de pacientes, baseados no período em que o defeito do tubo neural foi corrigido, em que oito pacientes foram submetidos à correção no período pré natal e oito pacientes no período pós natal, pelo período de dois anos. Os dados urodinâmicos analisados foram: perda urinária com pressão detrusora acima de 40 cmH₂O, capacidade vesical, hiperatividade detrusora e resíduo pós miccional. As análises foram feitas com 0, 3, 6, 12, 18 e 24 meses de vida e sugerem um efeito positivo do fechamento pré-natal da MMC na função do trato urinário inferior.

Apesar dos resultados urológicos ainda não mostrarem nestes estudos retrospectivos uma real eficácia nos pacientes submetidos a cirurgia fetal, hoje a correção no período fetal é considerada um tratamento adequado, pois apresenta resultados positivos em relação à função motora e diminui a necessidade de derivação ventrículo-peritoneal (Campbell e Walsh, 11 edition, 2015). O número de centros que fazem essa cirurgia está em expansão pelo mundo, tornando-se assim necessário a definição de

protocolos e aprovações por órgãos credenciados, a fim de diminuir os riscos inerentes ao procedimento.

A partir de maio de 2011, quando se iniciou o programa de cirurgia *in utero* para correção de mielomeningocele, sob responsabilidade do Professor Sérgio Cavalheiro (Disciplina de Neurocirurgia - Unifesp) e Professor Antonio Moron (Disciplina de Obstetrícia e Medicina Fetal - Unifesp), os pacientes começaram a ser encaminhados para seguimento urológico em ambulatório ligado ao Núcleo de Urologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina (NUPEP).

Neste contexto, com o intuito de aprimorar o conhecimento sobre o padrão vesical de pacientes com MMC e bexiga neurogênica, assim como investigar sua relação com o período de correção do defeito neurológico, o presente trabalho apresenta um estudo comparativo, através de informações detalhadas de pacientes desde 1999 corrigidos no período pós natal, somados aos pacientes que foram submetidos ao procedimento de correção *in útero* desde 2011. Formamos então, duas populações de pacientes que estudamos comparativamente e portanto, o presente trabalho pretende contribuir com o avanço do conhecimento a este respeito.

2 OBJETIVO

Avaliar os possíveis benefícios urológicos dos pacientes submetidos à correção da MMC *in utero*, comparados com os pacientes que apresentaram o defeito neurológico corrigidos após o nascimento.

3 METODOLOGIA

A partir de 1999, um amplo e uniforme banco de dados foi criado em serviço urológico ambulatorial vinculado à NUPEP, Núcleo de Urologia Pediátrica da Escola Paulista de Medicina. Este banco de dados permitiu analisar toda evolução urológica destes pacientes, sob uma mesma avaliação, com homogeneização também dos exames subsidiários, inclusive estudo urodinâmico.

No Brasil, tem sido desenvolvido um programa pioneiro de cirurgia *in utero* para correção de MMC por médicos das disciplinas de Medicina Fetal e de Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), realizado no Hospital Santa Joana em São Paulo. Parte significativa dos pacientes submetidos ao tratamento *in utero* foram referenciados ao serviço ambulatorial privado, para avaliação e acompanhamento urológico, utilizando um protocolo específico.

A partir destes dados, foram criados dois grupos de estudo e um subgrupo definido por faixa etária para melhor homogeneidade de comparação, analisados de forma retrospectiva, apesar da coleta de dados ter sido feita de forma evolutiva e sob mesmo protocolo, especificados na Tabela 1. Os grupos objetivam comparar pacientes com o defeito neurológico corrigido *in utero versus* aqueles com o defeito corrigido após o nascimento.

Tabela 1: População de estudo

Grupo 1	Crianças que foram submetidas à correção cirúrgica de MMC <i>in utero</i> , a partir de maio de 2011 até dezembro de 2017 e encaminhadas para avaliação e acompanhamento urológico prospectivo em nosso serviço, seguidos com protocolo específico, coletados dados através da análise de prontuários.
Grupo 2	Crianças que foram submetidas a correção cirúrgica de MMC pós natal, de todas as idades , acompanhadas desde o ano de 1999 até dezembro de 2017, que possuem dados armazenados de forma ampla e uniforme, avaliados de forma retrospectiva, através da análise de prontuários.
Grupo 3	Crianças que foram submetidas a correção cirúrgica de MMC pós natal já acompanhadas em nosso serviço desde o ano de 1999 até dezembro de 2017, que possuem dados armazenados de forma ampla e uniforme, com avaliação inicial antes do primeiro ano de vida , analisados de forma retrospectiva, com o intuito de melhorar a homogeneização entre os grupos.

3.1 Protocolo de análise dos prontuários

Os pacientes do Grupo 1, realizaram consultas semestrais, com início nos primeiros meses de vida. Nestas consultas, além da avaliação clínica urológica, foi avaliado exames de imagem como USG de rins e vias urinárias e Uretrocistografia (UCM), e realizado o Estudo Urodinâmico (EUD). A UCM e o estudo urodinâmico foram realizados a cada ano ou, com intervalo de seis meses em casos que necessitaram de maior atenção. Obtivemos dados de pelo menos 3 avaliações urológicas em que foram realizados o estudo urodinâmico.

Os pacientes do grupo 2, realizaram avaliações urológicas com início em variadas idades. As consultas ocorreram com intervalo variado, onde

foram analisados dados nos prontuários, de forma seriada e evolutiva, a fim de obter informações de pelo menos 3 avaliações urológicas, com exames de imagem (USG e UCM) e estudo urodinâmico.

Os pacientes do grupo 3, realizaram avaliações urológicas com início no primeiro ano de vida. As consultas ocorreram com intervalo variado, nas quais foram analisados dados nos prontuários, de forma seriada e evolutiva, a fim de obter dados de pelo menos 3 avaliações urológicas, com exames de imagem (USG e UCM) e estudo urodinâmico.

3.2 Avaliação urológica clínica

Todos os pacientes estiveram em avaliação urológica em ambulatório supervisionado por um mesmo urologista pediátrico. Na consulta inicial foram analisados dados de identificação, data de nascimento, idade gestacional de nascimento em semanas, idade gestacional do diagnóstico de MMC, data da correção do defeito neurológico e procedência.

A seguir, iniciaram-se coleta de dados específicos (mobilidade de membros inferiores, início da avaliação urológica, presença de infecção do trato urinário), realizados em diferentes períodos e de forma evolutiva conforme a realização de consulta urológica, além do USG, UCM e EUD, seguindo protocolo do serviço, já especificado acima.

3.2.1 Mobilidade de membros inferiores

A avaliação em relação a mobilidade dos membros inferiores, através de dados coletados em prontuários, foi realizado conforme estabelecido por Leal da Cruz, 2015, classificado em boa, regular ou ruim, de acordo com as características apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Classificação da mobilidade de membros inferiores (Leal da Cruz, 2015).

Classificação	Características
Boa	Capacidade em mover as três articulações dos membros inferiores (coxofemoral, joelho e tornozelo).
Regular	Comprometimento de uma das articulações.
Ruim	Presença de malformação significativa e acometimento de mais de uma articulação, comprometimento em engatinhar ou andar.

3.2.2 Início da avaliação urológica

Definiu-se a idade em semanas, do início do seguimento urológico.

3.2.3 Infecção do trato urinário (ITU)

Através de análise dos prontuários, notificamos quantos episódios de infecção do trato urinário com febre a criança apresentou no decorrer das consultas e se houve ou não necessidade de internação hospitalar. A confirmação de ITU febril, foi verificada somente na presença de exame de Urina tipo 1 alterado (leucocitúria) e cultura de urina positiva com mais de 100.000 unidades formadoras de colônias por ml (Campbell e Walsh, 2015).

3.3 Ultrassonografia (USG) de rins e vias urinárias

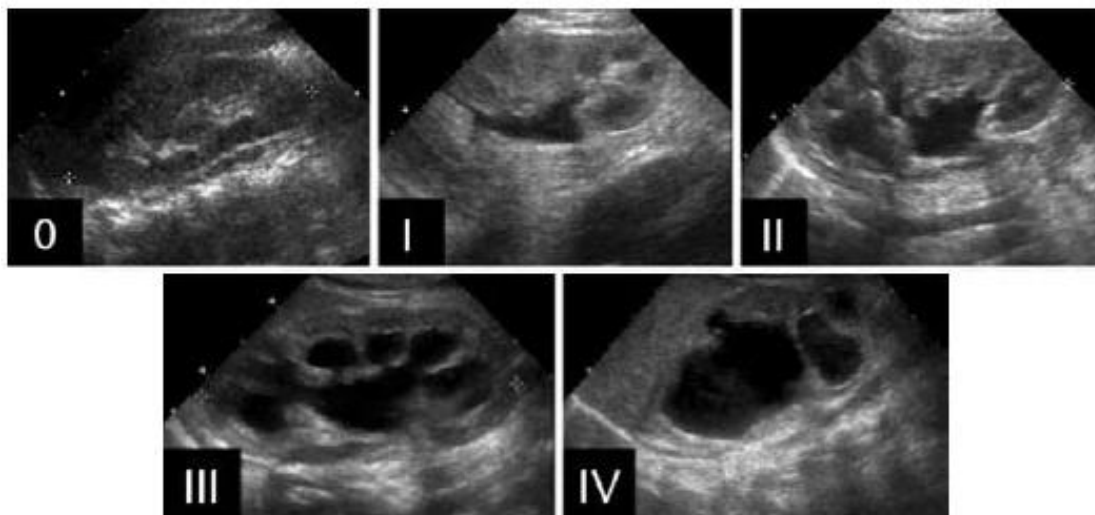
Foi avaliada através da análise de prontuário, os dados referentes a Ultrassonografia de rins e vias urinárias. Os dados obtidos foram referentes a primeira avaliação urológica, comparados entre os 3 grupos.

Duas variáveis foram avaliadas através do USG: presença de dilatação pielocalicial/hidronefrose e espessamento da bexiga.

Segundo a Sociedade Fetal de Urologia a hidronefrose pode ser classificada em cinco categorias como mostra a tabela 3 (Fernbash *et al.*, 1993) e figura 1. Neste estudo, a hidronefrose foi categorizada em leve (graus 1 e 2), moderada (grau 3) e grave (grau 4).

Tabela 3: Classificação de hidronefrose (Fernbash et al., 1993).

Grau	Descrição	Categorização aplicada no estudo
0	Ausência de hidronefrose (sistema ecogênico central fechado)	-
1	Dilatação apenas piélica com parênquima renal normal	Leve
2	Dilatação piélica e de alguns cálices, não todos, com parênquima renal normal	Leve
3	Dilatação piélica e de, virtualmente, todos os cálices, mas sem afilamento do parênquima renal	Moderada
4	Dilatação pielocalicial associada com afilamento do parênquima renal	Grave



Fonte: Yiee e Wilcox, 2008.

Figura 1 – Classificação de hidronefrose.

A parede vesical foi classificada como normal ou hipertrófica. A espessura da parede vesical acima de 3 mm foi o parâmetro para classificá-la como hipertrofiada (Tanaka et al., 2008).

3.4 Uretrocistografia miccional (UCM)

A uretrocistografia miccional consiste em um estudo radiológico contrastado no qual é realizada cateterização da bexiga por sonda uretral e injetado contraste iodado até repleção vesical. Este estudo apresenta 3 fases: uretrografia, cistografia e uretrocistograma. Primeiramente é realizado estudo com radiografia X simples na incidência anteroposterior (AP), seguido de imagens durante fase de enchimento, fase miccional e por fim, imagem da fase pós-miccional. Durante as fases contrastadas, o exame é realizado nas incidências AP e perfil (Campbell e Walsh, 11 edição, 2015). A partir do estudo são avaliados: a morfologia vesical; a dilatação do colo vesical e uretra proximal e a presença de refluxo vesico-ureteral (RVU), bem como sua classificação.

Em relação a morfologia vesical, a bexiga foi classificada de acordo com presença de paredes regulares ou irregulares e/ou trabeculada. A irregularidade da bexiga, com trabéculas e divertículos é um sinal de bexiga de esforço.

Na bexiga neurogênica, não só a forma da bexiga, mas também o colo

vesical deve ser observado. A visualização radiológica da uretra durante a micção pode ser mais precisa do que a eletromiografia ou a medida da pressão uretral para identificar “hiperatividade” uretral. A presença de dilatação do colo vesical e uretra proximal durante fase miccional do estudo, pode ser interpretada como sinal de dificuldade da musculatura esfíncteriana em relaxar durante a micção sugerindo a presença de dissinergia vesico-esfíncteriana (Bauer *et al.*, 2015).

A presença ou ausência do RVU também foi avaliada no estudo radiológico. Quando presente, era identificado quanto à lateralidade (unilateral ou bilateral) e quanto ao grau (Lebowitz *et al.*, 1985), também demonstrado na figura 2.

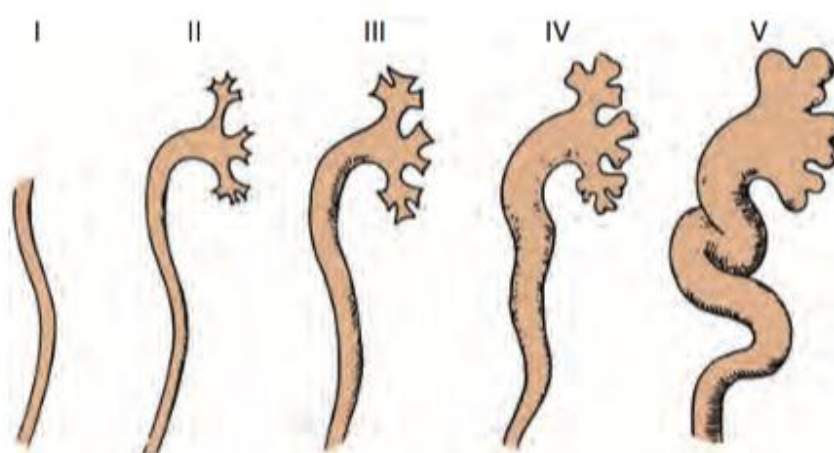
I – RVU restrito ao ureter;

II – RVU que atinge os cálices renais mas sem dilatação destes ou do ureter;

III – RVU com dilatação dos cálices renais, porém com morfologia preservada;

IV – RVU com dilatação do ureter e dos cálices renais com alteração de sua morfologia, passando a apresentar forma convexa em sua região normalmente côncava e

V – RVU com dilatação calicinal importante, deformidade dos cálices e dilatação e tortuosidade do ureter.



Fonte: Campbell e Walsh, 2015.

Figura 2 – Classificação do Refluxo vésico-ureteral.

3.5 Estudo urodinâmico (EUD)

O EUD é o estudo dinâmico do transporte, armazenamento e esvaziamento da urina, usado como instrumento de avaliação da função do trato urinário baixo, compreendendo as fases de enchimento e esvaziamento. (Campbell, 11 edição, 2015).

Neste estudo, todos os pacientes foram submetidos ao exame, pelo mesmo avaliador, com aparelho de urodinâmica Dynamed, modelo Dynapack MPX 816 e software UroMaster II v4.2. Os dados foram coletados através da análise de prontuários. Os parâmetros analisados foram: capacidade cistométrica ou capacidade vesical; complacência vesical; pressão detrusora máxima; hiperatividade detrusora; hipotratilidade detrusora; dissinergia vesico-esfinteriana; perdas urinárias e classificação do padrão vesical.

3.5.1 Capacidade cistométrica

A capacidade cistométrica é classificada em normal, reduzida ou aumentada de acordo com a capacidade vesical esperada para idade (CV) em mL, calculada pela fórmula de Holmdahl que utiliza a idade em meses (I) como critério para o cálculo (Holmdahl *et al.*, 1996):

$$CV = 38 + 2,5(I)$$

3.5.2 Complacência vesical

A complacência vesical é definida como a capacidade da bexiga em armazenar quantias progressivas de líquido, sem aumento da pressão detrusora. Este parâmetro descreve a razão entre a variação do volume vesical e a variação da pressão detrusora ($\Delta V / \Delta P_{det}$) e é expressa em ml/cm H₂O (Clayton *et al.*, 2011). A complacência vesical é classificada em normal ou diminuída, valores superiores a 20 ml/cm H₂O são referidos como ponto de corte para a normalidade (Scarpero *et al.*, 2009).

3.5.3 Pressão detrusora máxima

A pressão detrusora máxima (expressa em cm H₂O), é definida como a pressão detrusora durante a máxima amplitude de hiperatividade detrusora, pressão detrusora de perda ou pressão registrada no enchimento vesical na capacidade cistométrica esperada para a idade.

3.5.4 Hiperatividade Detrusora

Hiperatividade detrusora é definida como ocorrência de contração involuntária do detrusor, durante a fase de enchimento, espontânea ou após manobras provocativas, durante a fase de enchimento do estudo urodinâmico. Não se define pressão detrusora mínima a partir da qual essas contrações sejam consideradas significativas, entretanto elevações menores que 5 cm H₂O, são extremamente difíceis de serem caracterizadas (Abrams *et al.*, 2002(a)). A presença de hiperatividade detrusora, é classificada como bexiga instável e a ausência, classificada como bexiga estável.

3.5.5 Hipocontratilidade Detrusora

Hipocontratilidade detrusora é definida como contração detrusora de força e/ou duração reduzidas, resultando em esvaziamento vesical prolongado e/ou falha em obter um esvaziamento completo em intervalo de tempo considerado normal. O detrusor acontrátil, é considerado a incapacidade do detrusor demonstrar contração durante o estudo urodinâmico (Abrams *et al.*, 2002 (b)).

3.5.6 Dissinergia vésico-esfincteriana

A dissinergia vésico-esfincteriana é a contração da musculatura detrusora concomitante com a contração involuntária do músculo estriado uretral ou periuretral em indivíduos com condição neurológica associada

(Abrams et al., 2002 (b)).

O diagnóstico da dissinergia vésico-esfincteriana é realizado com estudo eletromiográfico associado ao estudo urodinâmico, no qual seria possível evidenciar o aumento de pressão da musculatura estriada no momento da contração detrusora.

Nos estudos urodinâmicos analisados, não foi utilizada eletromiografia (EMG) associada ao estudo urodinâmico. Foi considerada a presença de dissinergia vésico-esfincteriana, aqueles que apresentaram sucessivas contrações detrusoras (acima de 80 cm H₂O) e dilatação do colo vesical durante estudo radiológico (UCM). Como já referido na avaliação da UCM, a visualização radiológica da uretra durante o esvaziamento vesical pode ser mais precisa do que EMG ou medidas da pressão uretral em casos de "hiperatividade" da uretra (Bauer *et al.*, 2015).

3.5.7 Perdas urinárias (Incontinência urinária)

Avaliou-se a perda urinária, como qualquer escape urinário ocorrido durante fase de enchimento vesical, na presença ou não de contração detrusora, como recomendado por Nevéus *et al.* (2006).

3.5.8 Classificação do padrão vesical

Conforme descrito por Leal da Cruz *et al.* (2015), e realizado de forma sistemática em nosso serviço, a bexiga dos pacientes com MMC, pode ser classificada em quatro padrões, como descrito na Tabela 4.

Tabela 4: Classificação do padrão vesical (Leal da Cruz *et al.*, 2015).

Padrão	Características
Normal	Pacientes que apresentaram bexiga estável durante cistometria e sem perdas urinárias.
Alto risco	Pacientes que apresentaram pressão de perda detrusora (DLPP – Detrusor Leak Point Pressure) a partir de 40 cm H ₂ O, alta pressão detrusora durante o enchimento vesical ou amplitude de hiperatividade a partir de 40 cm H ₂ O (McGuire <i>et al.</i> , 1981).
Incontinente	Classificamos os pacientes como padrão incontinente quando os mesmos apresentaram perda urinária com baixa pressão de perda (DLPP < 40 cm H ₂ O).
Hipocontrátil	Pacientes que apresentaram hipocontratibilidade detrusora (baixa pressão detrusora durante todo o exame associada à resíduo pós-miccional) sendo incapazes de esvaziar a bexiga adequadamente.

3.6 Tratamento

Também através da análise do prontuário, avaliamos o tratamento empregado, seguindo normatização de acordo com o padrão vesical.

Pacientes classificados com padrão vesical normal ou aqueles com padrão incontinente, foram seguidos clinicamente, por não apresentarem

risco ao trato urinário superior. Os pacientes com bexiga hipocontrátil iniciavam o cateterismo vesical intermitente com técnica limpa (Cateterismo Intermitente Limpo – CIL). Já os pacientes classificados como padrão de alto risco instituiu-se intervenção precoce, com a realização de CIL, a fim de garantir o esvaziamento adequado da bexiga, e terapia medicamentosa com agente anticolinérgico na dose de 0,2 mg/kg/dose de duas a três vezes por dia. Por sua vez, os pacientes com RVU, independente do padrão vesical, iniciaram antibioticoprofilaxia, preferencialmente com cefalexina (50 mg/kg/dia).

3.7 Aspectos éticos

A pesquisa foi registrada e aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP / Hospital São Paulo, sob número CEP/UNIFESP n: 1133/2016.

3.8 Armazenamento e análise de dados

Os dados foram armazenados no programa Excel 2013 (Microsoft Office Professional Plus) e foi realizada análise estatística descritiva e analítica. Para as variáveis numéricas utilizamos cálculo de média e mediana. Para as variáveis categóricas, foram utilizados testes estatísticos Qui-quadrado e T-student.

4 RESULTADOS

Os três grupos comparados neste estudo diferem-se em relação ao período de correção do defeito do tubo neural. Foram avaliados 88 pacientes que realizaram correção da MMC no período fetal (Grupo 1); 86 pacientes submetidos à correção da MMC após o nascimento (Grupo 2) e destes, 38 pacientes iniciaram seguimento antes dos 12 meses de vida (Grupo 3).

4.1 Dados gerais

A distribuição de sexo constituiu-se da seguinte forma: o Grupo 1 apresenta a mesma quantidade de pacientes do sexo feminino e do sexo masculino (44F e 44M); no Grupo 2 o sexo feminino prevalece em relação ao masculino, sendo 52 pacientes do sexo feminino e 34 do masculino e no Grupo 3 são 25 pacientes do sexo feminino e 13 do sexo masculino. A Figura 3 mostra a distribuição do sexo por grupos.

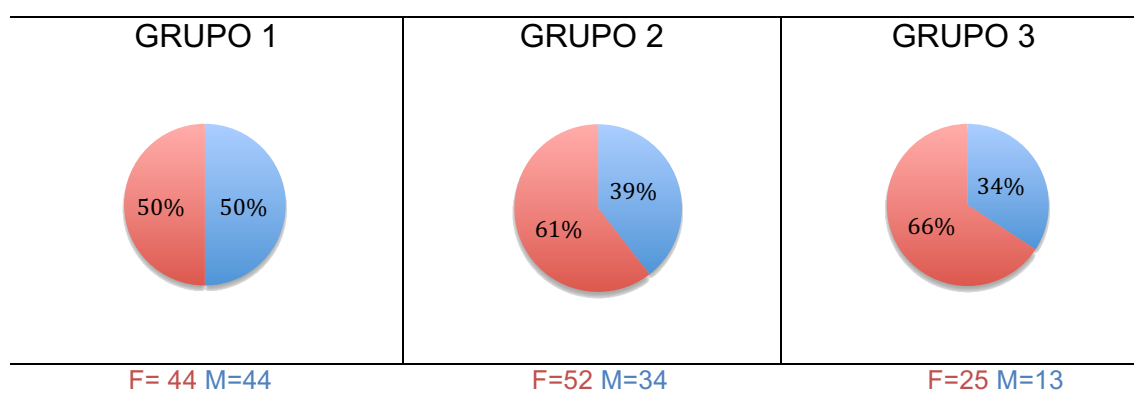


Figura 3 – Gráficos da distribuição de sexos dos pacientes por grupo.

A maioria dos pacientes avaliados origina-se da região sudeste do Brasil em todos os grupos estudados, e apenas dois pacientes são originários da região norte do país neste estudo, conforme mostra a Figura 4.

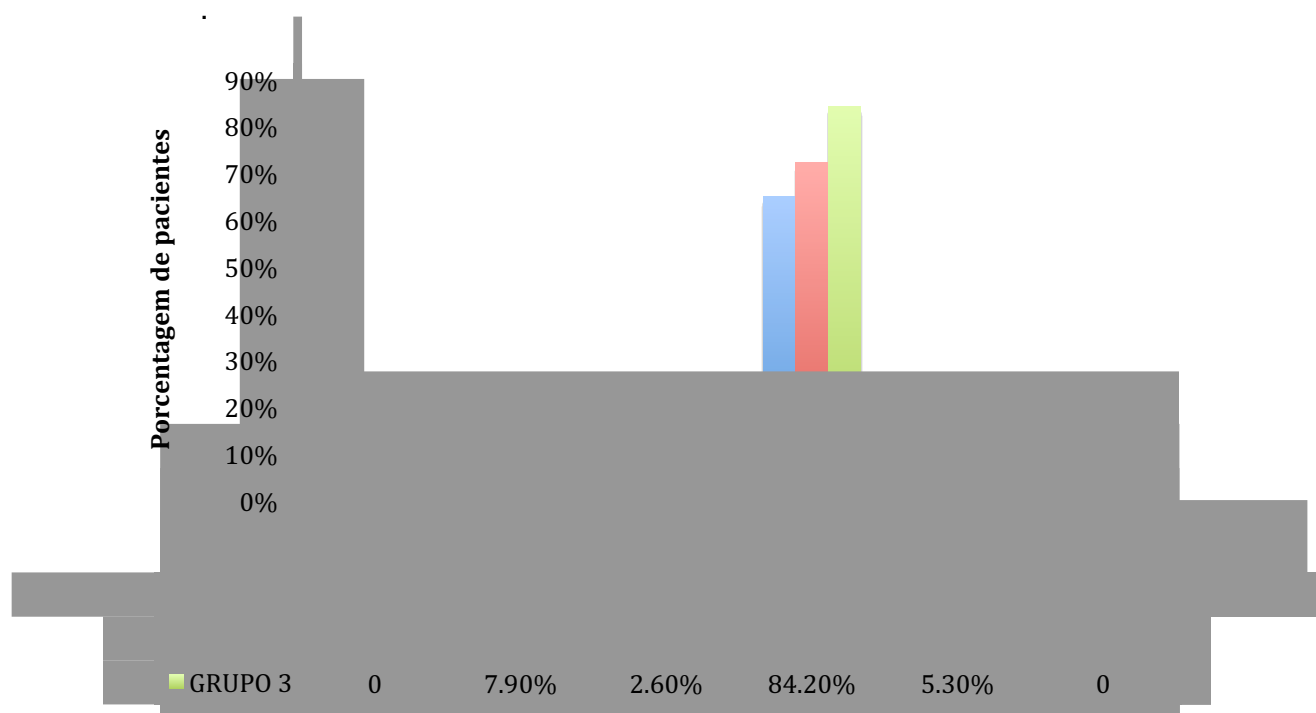


Figura 4 – Gráficos da distribuição regional dos pacientes por grupo.

O diagnóstico da MMC no grupo com correção do tubo neural *in utero* (Grupo 1) ocorreu com idade gestacional média de 20,5 semanas (13-25), enquanto nos grupos operados no período pós natal a idade gestacional do diagnóstico foi em média de 27,4 (12-38) e 24,6 (12-38) semanas, nos Grupos 2 e 3, respectivamente.

A cirurgia de correção do defeito do tubo neural dos pacientes operados *in utero* ocorreu na idade gestacional média de 25,6 semanas, variando entre 20 e 27 semanas. Os demais pacientes (Grupos 2 e 3), tiveram o defeito do tubo neural corrigidos logo após o nascimento.

O nascimento dos pacientes do Grupo 1 ocorreu em média com idade gestacional de 33 semanas, já nos Grupos 2 e 3 os nascimentos ocorreram em idade gestacional média de 37 semanas, em ambos os grupos.

Em todos os grupos, houve alta prevalência de boa mobilidade dos membros inferiores, correspondendo 78,3% (65/83) no Grupo 1. Nos Grupos 2 esse valor foi de 52,4% (32/61) e no Grupo 3, foi de 69% (20/29). A ocorrência de mobilidade regular foi de 15,7% (13/83) no Grupo 1, 37,7% (23/61) no Grupo 2 e 24,1% (7/29) no Grupo 3. A mobilidade considerada

ruim foi de 6,1% (5/83), 9,8% (6/61) e 6,9% (2/29), nos Grupos 1, 2 e 3, respectivamente.

4.2 Dados urológicos

Esta sessão corresponde aos dados urológicos obtidos na primeira avaliação urológica dos pacientes estudados, a qual foi realizada com idade média de 5,1, 28,0 e 4,2 meses nos Grupos 1, 2 e 3, respectivamente.

Os Grupos 2 e 3, nos quais os pacientes foram operados após o nascimento, apresentaram maior porcentagem de infecção do trato urinário (ITU), aproximadamente 45%, enquanto no grupo operado *in utero*, 20% dos pacientes apresentaram ITU, com diferença estatística significativa entre as comparações.

Em todos os grupos estudados verificou-se a presença de hidronefrose, através de dados obtidos em ultrassonografia de rins e vias urinárias (USG), com valores de 20,7% no Grupo 1, 22,6% no Grupo 2 e 28,9% no Grupo 3, sem significância estatística entre os grupos. O espessamento vesical também foi verificado através da USG, com ocorrência de 22,8%, 29,7% e 17,6% nos Grupos 1, 2 e 3 respectivamente, também sem significância estatística entre eles.

A uretrocistografia retrógrada e miccional (UCM) revelou a ocorrência de refluxo vesicoureteral em todos os grupos, com valores em torno de 15%, sem diferença estatística entre os grupos. Além disso, foi observado através da UCM, a dilatação de uretra posterior em 27,3% dos pacientes do Grupo 1, 15,8% no Grupo 2 e 8,6% no Grupo 3, sendo significativa a diferença entre os valores encontrados entre o Grupo 1 e Grupo 3 ($p: 0,027$). As Tabelas 5 e 6 apresentam os dados supracitados e a comparação entre os grupos estudados.

Tabela 5: Dados urológicos: Grupo 1 versus Grupo 2.

Dados urológicos	GRUPO 1	GRUPO 2	P
Idade média na avaliação urológica inicial (meses)	5,1 (n:88)	28,0 (n:85)	0,001
ITU	20,4% (18/88)	44,4% (36/81)	0,001
Hidronefrose	20,7% (18/87)	22,6% (19/84)	0,853
Espessamento vesical	22,8% (18/79)	29,7% (22/74)	0,361
Refluxo vesicoureteral	14,8% (13/88)	15,1% (13/86)	1,000
Dilatação uretra posterior	27,3% (21/77)	15,8% (12/76)	0,115

Tabela 6: Dados urológicos: Grupo 1 versus Grupo 3.

Dados urológicos	GRUPO 1	GRUPO 3	P
Idade média na avaliação urológica inicial em meses	5,1 (n:88)	4,2 (n:38)	0,267
ITU	20,4% (18/88)	47,2% (17/36)	0,001
Hidronefrose	20,7% (18/87)	28,9% (11/38)	0,360
Espessamento vesical	22,8% (18/79)	17,6% (06/34)	1,000
Refluxo vesicoureteral	14,8% (13/88)	15,8% (06/38)	1,000
Dilatação uretra posterior	27,3% (21/77)	8,6% (03/35)	0,027

4.3 Dados urodinâmicos

Os dados foram coletados através do estudo urodinâmico, realizado na avaliação inicial. No Grupo 1, 63 pacientes de 82 pacientes avaliados (76,8%), apresentaram bexiga hiperativa, no grupo 2, em 36 pacientes de 74 pacientes avaliados (48,6%) foi observado esta alteração e, no Grupo 3, foram 14 pacientes de 32 avaliados (43,7%). A maior prevalência observada no Grupo 1 em comparação aos Grupos 2 e 3, mostrou significância estatística.

O número de pacientes com perda urinária no Grupo 1 (61,7%), foi discretamente maior do observado nos Grupos 2 (48,6%) e 3 (45,2%), no entanto, sem diferença estatística. Em relação a capacidade vesical, foi verificado a normalidade em 42,1%, 42,5% e 44,4% nos grupos 1, 2, e 3, respectivamente, indicando valores aproximados entre eles.

Também no EUD, observou-se a complacência vesical. Nos pacientes do Grupo 1, 64,1% estavam com este fator diminuído, já nos pacientes operados no período pós natal, este valor foi de 54% no Grupo 2 e 50% no Grupo 3.

A tabela 7 e 8 apresentam os dados urodinâmicos e a comparação entre os grupos estudados e análise estatística.

Tabela 7: Dados urodinâmicos: Grupo 1 versus Grupo 2.

Dados	GRUPO 1	GRUPO 2	P
urodinâmicos			
Bexiga hiperativa	76,8% (63/82)	48,6%(36/74)	0.000
Perda urinária	61,7% (50/81)	48,6% (36/74)	0,109
Capacidade vesical normal	42,1% (32/76)	42,5% (34/80)	1,000
Complacência vesical alterada	64,1% (34/53)	54,0% (40/74)	0,278

Tabela 8: Dados urodinâmicos: Grupos 1 versus 3.

Dados	GRUPO 1	GRUPO 3	P
urodinâmicos			
Bexiga hiperativa	76,8% (63/82)	43,7%(14/32)	0.002
Perda urinária	61,7% (50/81)	45,2% (14/31)	0,137
Capacidade vesical normal	42,1% (32/76)	44,4% (16/36)	0,840
Complacência vesical alterada	64,1% (34/53)	50,0% (16/32)	0,257

4.4 Evolução do padrão vesical: Comparação entre os Grupos

Através da análise evolutiva dos dados urodinâmicos e da classificação do padrão vesical (alto risco, hipocontrátil, incontinente e normal), foi observado os resultados ao longo do tempo, em 3 momentos distintos.

Na tabela 9 foi comparado o padrão vesical entre os pacientes do Grupo 1 *versus* Grupo 2 nos três EUDs realizados, além da idade média dos pacientes na data do exame.

Tabela 9: Comparação do padrão vesical: Grupo 1 versus Grupo 2.

	EUD 1			EUD 2			EUD 3		
	G 1	G 2	P	G 1	G 2	P	G 1	G 2	P
Alto risco	56,8% (46/81)	50,0% (38/76)	0,426	56.5% (13/23)	32.1% (17/53)	0.073	25% (03/12)	30.0% (09 /30)	1.00
Hipocontrátil	3,7% (3/81)	7,9% (6/76)	0,317	4.3% (01/23)	20.8% (11/53)	0.093	0% (00/12)	23.3% (07/30)	0.164
Incontinente	28,4% (23/81)	17% (13/76)	0,128	17.4% (04/23)	28.3% (15/53)	0.395	25% (03/12)	16.7% (05/30)	0.668
Normal	11,1% (9/81)	25,0% (19/76)	0.036	21.7% (05/23)	18.9% (10/53)	0.762	50% (06/12)	30.0% (09/30)	0.292
Idade (meses)	5,7 (n:81)	32,2 (n:85)		21,0 (n:49)	43,7 (n:58)		30,3 (n:22)	65,4 (n:32)	

A tabela 10 compara a evolução do padrão vesical entre os pacientes dos Grupo 1 e Grupo 3, com as respectivas idades médias em que foi realizado o EUD, evidenciando menor diferença entre as idades dos pacientes dos grupos estudados.

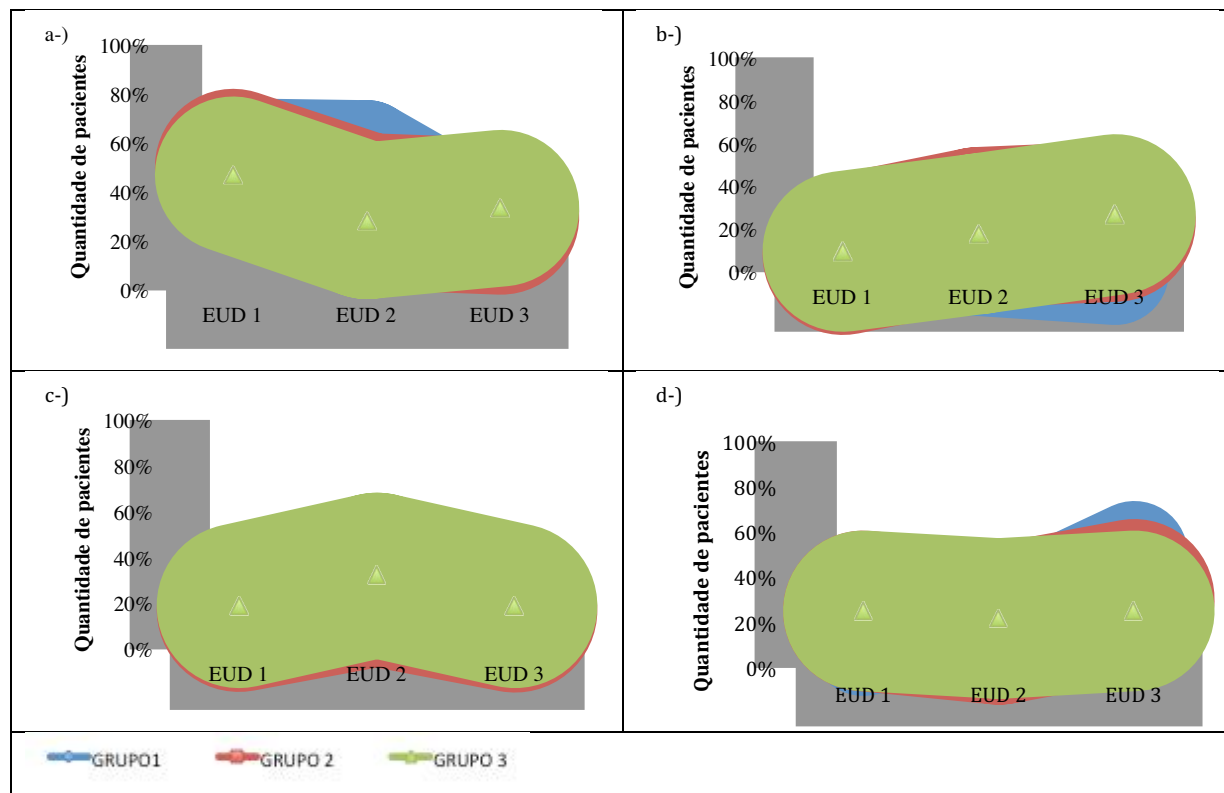
Tabela 10: Comparação do padrão vesical: Grupos 1 versus 3.

	EUD 1			EUD 2			EUD 3		
	G 1	G 3	P	G 1	G 3	P	G 1	G 3	P
Alto risco	56,8% (46/81)	46,9% (15/32)	0,404	56.5% (13/23)	28,6% (08/28)	0.052	25% (03/12)	33.3% (05/15)	0,696
Hipocontrátil	3,7% (3/81)	9,4% (03/32)	0,349	4.3% (01/23)	17,9% (05/28)	0.204	0% (00/12)	26,7% (04/15)	0,106
Incontinente	28,4% (23/81)	18,8% (06/32)	0,346	17.4% (04/23)	32,1% (09/28)	0.336	25% (03/12)	13,3% (02/15)	0,628
Normal	11,1% (9/81)	25,0% (08/32)	0.081	21.7% (05/23)	21,4% (06/28)	1,000	50% (06/12)	26,7% (04/15)	0,257
Idade (meses)	5,7 (n:81)	9,5 (n:38)		21,0 (n:49)	24,2 (n:29)		30,3 (n:22)	52,8 (n:17)	

4.5 Avaliação do tratamento

Na avaliação da resposta ao tratamento realizado, foi verificado o padrão vesical no três momentos em que o EUD foi realizado. Os gráficos da figura abaixo, representam a evolução de cada padrão vesical nos três

grupos. É possível notar uma tendência à diminuição do padrão alto risco nos três grupos e o aumento do padrão normal ao longo do tempo, evidenciando a eficácia do tratamento, independente do período de correção da MMC.



Fonte: Autor.

Figura 5 – Evolução padrão vesical.

Legenda: a-) alto risco b-) hipocontrátil c-) incontinente e d-) normal

5 DISCUSSÃO

O princípio de se realizar cirurgia *in utero* para malformações congênitas leva em conta um benefício diante de situação grave e de potenciais danos irreversíveis ao feto. No trato urinário a cirurgia *in utero* se desenvolveu apenas em situações específicas, como uropatias graves por válvula de uretra posterior, com morbidade ou mortalidade perinatal acentuada, com o objetivo de minimizar os riscos maternos e fetal (Hirose e Farmer, 2009). Uma segunda indicação mais recente foi a cirurgia fetal da mielomeningocele, diante das evidências da teoria do duplo-dano na patogenia dos defeitos do tubo neural, que fundamentaram a correção da MMC no período fetal (Adzick *et al.*, 2011). Entretanto, diante de procedimento de risco potencial para a mãe e feto, surgiram questionamentos sobre o real benefício dessa nova modalidade.

Com o propósito de responder tais questionamentos, foi realizado o estudo MOMS (*Management of Myelomeningocele Study*) que acabou por constituir o principal divisor histórico sobre a cirurgia *in utero* para portadores de MMC. Este estudo realizado nos EUA, randomizou gestantes antes das 26 semanas de idade gestacional para serem submetidas à intervenção cirúrgica de correção de MMC fetal ainda no período intra-uterino ou para se submeterem ao plano terapêutico convencional com cirurgia de correção da MMC na criança após o nascimento. Os resultados mostraram que a cirurgia pré-natal reduziu a necessidade de derivação do líquido cefaloraquidiano e apresentou uma melhora motora aos 30 meses (Adzick *et al.*, 2011). Neste período, o estudo MOMS não havia publicado nenhum resultado em relação ao trato urinário e ainda não se sabia se haviam benefícios que poderiam ser atribuídos ao fechamento *in utero*.

Leal da Cruz *et al.* (2015) publicaram o primeiro estudo prospectivo em pacientes operados *in utero*, onde foram analisados dados clínicos, exames de imagem como ultrassonografia e uretrocistografia e resultados de estudo urodinâmico. Neste estudo não se realizou avaliação comparativa com grupo controle. Na literatura, são encontrados apenas três trabalhos que apresentam uma análise comparativa entre grupos operados *in utero* e

operados no período pós natal (Clayton *et al.*, 2011; Brock *et al.*, 2015 e Horst *et al.*, 2016).

Para responder os questionamentos do benefício do trato urinário no reparo intra uterino da MMC, Brock *et al.* (2015) publicaram o segmento urológico do estudo MOMS, com 56 pacientes no grupo pré natal e 59 no grupo pós natal. Apesar de gerar grande expectativa na comunidade científica, este estudo apresentou dados não uniformes, pois os pacientes eram acompanhados por urologistas em seus serviços de origem, que recebiam informações do protocolo a ser seguido.

Com o intuito de aprimorar o conhecimento sobre o padrão vesical de pacientes com MMC e bexiga neurogênica, assim como investigar sua relação com o período de correção do defeito neurológico, foi realizado o presente estudo comparativo. Este estudo apresenta de forma pioneira, um grande número de pacientes analisados, divididos naqueles que tiveram o defeito do tubo neural corrigido no período pré natal ou pós natal. O Grupo 1, ou seja aqueles que realizaram correção da MMC no período fetal, é formado por 88 pacientes; 86 pacientes foram submetidos à correção da MMC após o nascimento (Grupo 2) e destes, 38 pacientes iniciaram seguimento antes dos 12 meses de vida (Grupo 3). O objetivo da formulação do grupo 3, foi aproximar as idades do início do seguimento urológico na comparação com o Grupo 1.

5.1 Dados gerais

A distribuição de sexo entre os grupos ocorreu de forma homogênea no Grupo 1, e uma maior prevalência de meninas foi observada nos Grupos 2 e 3. A maior parte dos pacientes são procedentes da região sudeste, compatível com o cenário brasileiro, onde se encontra a maior parte da população e o maior acesso à saúde pública e privada, com as novas tecnologias.

O diagnóstico da MMC foi mais precoce no Grupo 1, este resultado era esperado, uma vez que a realização da cirurgia de correção do tubo neural pré-natal só é possível até a 26^a semana de idade gestacional.

Conforme descrito no estudo MOMS, o nascimento dos pacientes operados *in utero* é mais precoce, com idade média ao nascimento de 34,1 semanas (Adzick *et al.*, 2011). Neste estudo foi observado valores semelhantes: a idade média ao nascimento dos pacientes do Grupo 1 foi de 33 semanas e nos Grupos 2 e 3 foi de 37 semanas. Também conforme dados observados no MOMS, a resposta motora foi melhor avaliada no grupo operado no período pré natal: verificou-se maior porcentagem de pacientes com mobilidade boa no Grupo 1 (78%) em relação aos Grupos 2 (52%) e 3 (69%).

Os pacientes iniciaram o seguimento urológico com idade média de 5,1 meses de vida no Grupo 1 e 28 meses no Grupo 2. Observado essa diferença entre os grupos, e com o propósito de estreitar as comparações entre as populações, criamos o Grupo 3, este com idade média de avaliação urológica inicial de 4,2 meses de vida. Desta forma a comparação entre os Grupos 1 e 3 é mais próxima do ideal, uma vez que a variável idade de apresentação é semelhante entre os pacientes, reforçando o objetivo principal do estudo.

5.2 Dados urológicos

A presença de ITU foi maior nos pacientes operados no período pós natal, Grupos 2 e 3, correspondendo a 44% e 47% respectivamente, contra 20% no Grupo 1. Esses achados, corroboram com os resultados publicados por Horst *et al.* (2016), em que na comparação de 8 pacientes operados *in utero* versus 8 pacientes operados no período pós natal, a presença de ITU foi maior no grupo pós natal (62,5%).

Os dados obtidos por Brock *et al.* (2015), o segmento urológico do estudo MOMS, nos demonstra que não existe diferença significativa em relação a presença de hidronefrose visto no exame de ultrassonografia entre os grupos pré (40%) e pós natal (25%), indo de encontro aos resultados desta pesquisa, pois a ocorrência de hidronefrose foi de aproximadamente 20% em todos os grupos, sem diferença estatística. Os autores também fazem referência ao espessamento vesical, com um valor de ocorrência de

10% nos dois grupos, assim como em nosso estudo, em que também não houve diferença estatística entre os grupos e o valor de ocorrência foi em média 23%.

Verificou-se a presença de RVU em todos os grupos analisados, com ocorrência próxima de 15% em todos os grupos (14,8%; 15,1% e 15,8% nos grupos 1,2 e 3 respectivamente). Clayton *et al.* (2011) também avaliaram esse fenômeno em seu trabalho, com resultado de 14% no grupo com período de correção do defeito do tubo neural fetal e 19% no grupo com correção pós natal. Outro aspecto analisado através da UCM, foi a dilatação de uretra posterior, onde foi possível observar uma menor proporção de casos nos pacientes operados no período pós natal e com início de seguimento antes de 01 ano de vida (Grupo 3), com significância estatística (27,3% no grupo 1 *versus* 8,8% no grupo 3).

5.3 Dados urodinâmicos

Este estudo conseguiu reunir dados urodinâmicos realizados por um mesmo avaliador em todos os grupos, permitindo uma comparação muito fidedigna. Os dados correspondem a primeira avaliação urológica, e os fatores analisados foram: hiperatividade detrusora, presença de perda urinária, capacidade e complacência vesical. Outros autores também realizaram análise comparativa de dados urodinâmicos. Clayton *et al.* (2011) avaliaram parâmetros como capacidade e hiperatividade detrusora, perda urinária com pressão vesical acima de 40 cmH₂O e dissinergia vesicoesfincteriana, e não evidenciaram diferença entre os grupos.

Mais recentemente Horst *et al.* (2016) se propuseram a avaliar de forma prospectiva dois grupos de pacientes, baseados no período em que o defeito do tubo neural foi corrigido, com 8 pacientes em cada grupo (pré e pós natal), por um período de 2 anos. Os dados urodinâmicos analisados foram: perda urinária com pressão detrusora acima de 40 cmH₂O, capacidade vesical, hiperreflexia detrusora e resíduo pós miccional. As análises foram feitas com 0, 3, 6, 12, 18 e 24 meses de vida e sugerem um

efeito positivo do fechamento pré-natal da MMC na função do trato urinário inferior.

Neste estudo, os dados urodinâmicos sugerem maior prevalência de hiperatividade vesical no Grupo 1 (*in útero*) em comparação com os Grupos 2 e 3 (pós natal) com significância estatística, diferentemente dos resultados favoráveis à correção da MMC intra útero sugerido por Horst *et al.* (2016). Os demais parâmetros analisados (presença de perda urinária, capacidade vesical e complacência vesical) nos mostram que não houve diferença estatística na comparação entre os grupos, sugerindo também não haver relação entre parâmetros urodinâmicos e o período em que o defeito do tubo neural foi corrigido.

5.4 Evolução do padrão vesical

Com o intuito de facilitar e tornar mais didático o entendimento do padrão vesical, Leal da Cruz *et al.* (2014) padronizaram quatro tipos de bexiga neurogênica em pacientes com MMC, através do EUD (alto risco, hipocontrátil, incontinente e normal). Os autores avaliaram o padrão vesical de 48 pacientes com período de correção da MMC intra útero, de forma prospectiva. Nesse estudo a prevalência do padrão de bexiga alto risco causou preocupação, uma vez que este padrão foi encontrado em 27 pacientes (56,2%). Em um segundo estudo urodinâmico realizado em 19 destes pacientes, 7 apresentaram padrão vesical de alto risco (36,8%).

O Grupo 1 deste estudo é formado pela população analisada por Leal da Cruz *et al.* (2014) e demais pacientes que vem sendo acompanhados de forma prospectiva em nosso serviço. Seguimos essa mesma forma de padronização para classificar o padrão vesical dos pacientes nos demais grupos, através da análise dos prontuários. Observou-se o padrão vesical em três momentos distintos e comparou-se entre os grupos. O grupo 1 iniciou o seguimento com idade média de 5,7 meses, a segunda avaliação aos 21 meses em média e a terceira avaliação aos 30,3 meses em média, com tempo de seguimento de 2,5 anos. O grupo 2 iniciou o seguimento com idade média de 32,2 meses, a segunda avaliação em média aos 43,7 meses e a

terceira avaliação em média aos 65,4 meses, com tempo de seguimento de 5,4 anos. O grupo 3 apresenta menores diferenças de idade média de seguimento em relação ao grupo 1, sendo em média 9,5 meses na primeira avaliação, 24,2 meses em média na segunda avaliação e 52,8 meses em média na terceira avaliação, com tempo de seguimento de 4,4 anos.

Esta comparação mostrou que não existe diferença de prevalência de nenhum padrão entre os grupos ao longo das avaliações, sugerindo que não há associação entre o período da correção do defeito do tubo neural e o padrão vesical. Os valores evidenciam ainda, um elevado número de pacientes com padrão vesical de alto risco na avaliação inicial, independente do período em que o defeito do tubo neural foi corrigido.

5.5 Avaliação do tratamento

Não foi encontrado na literatura estudos que fornecessem dados a respeito do impacto do tratamento da bexiga neurogênica em portadores de MMC operados no período fetal. Para avaliar a resposta do tratamento clínico aplicado ao longo do tempo, foi avaliado o padrão vesical dos pacientes, em três momentos distintos. No grupo 1, o intervalo médio entre a primeira e segunda avaliação foi de 15,3 meses e 9,3 meses entre a segunda e terceira avaliação. O grupo 2 apresentou o intervalo médio entre a primeira e segunda avaliação de 11,5 meses e 21,7 meses entre a segunda e terceira avaliação. Já no grupo 3, o intervalo médio entre a primeira e segunda avaliação foi de 14,7 meses e entre a segunda e terceira avaliação foi de 28,6 meses.

Em relação ao padrão alto risco foi observado que em todos os grupos, houve uma tendência à diminuição das porcentagens (prevalência), mostrando que o emprego do uso de anticolinérgicos e cateterismo limpo intermitente, são eficazes nesta população independente do período em que foi corrigido o defeito do tubo neural. Verifica-se a coerência neste sentido, visto que as porcentagens do padrão considerado normal aumentou em todos os grupos ao longo do tempo.

Em relação ao padrão hipocontrátil e incontinente, pode-se observar

que os valores permanecem com a mesma prevalência ao longo do tempo, isto pode ser atribuído ao fato de que estes tipos de padrões vesical não modificam seus comportamentos com tratamento conservador usual como uso de anticolinérgicos e o cateterismo limpo intermitente. O fato do padrão vesical incontinente não se alterar ao longo do tempo, possibilita antever no futuro a necessidade de uma alternativa cirúrgica para aumento da resistência uretral e desta forma promover a continência social. Este dado é significativo para possíveis discussões com familiares ainda nas primeiras avaliações.

O principal questionamento que pode ser feito em relação aos dados obtidos foi o formato retrospectivo na análise dos prontuários. O início do seguimento foi diferente entre os grupos, ocorrendo a partir do ano de 2011 no Grupo 1 e a partir do ano de 1999 nos Grupos 2 e 3, o que poderia sugerir que ao longo desse período novas modalidades terapêuticas e novos métodos de avaliação teriam surgido. Ainda neste sentido, após o início do programa de cirurgia fetal em nosso serviço, não foi possível obter um grupo de correção da MMC após o nascimento de forma prospectiva, diferentemente dos pacientes de correção *in utero*.

Por outro lado, deve-se destacar ser estudo relevante, tendo em vista o grande número de pacientes estudados. Ademais, o fato de dispor de grupo controle, acarreta em maior relevância e confiança nos resultados. Lembra-se também que são poucos os trabalhos publicados neste contexto com indicadores urodinâmicos. Além disso, neste estudo os exames urodinâmicos foram realizados pela mesma equipe num mesmo equipamento.

Diante dos dados apresentados e discutidos, conclui-se que na análise comparativa entre pacientes com MMC operados *in utero* e aqueles operados no período pós natal não houve diferenças com significância estatística em relação a melhora do padrão vesical. Em todos os grupos estudados houve um número elevado de pacientes com padrão vesical de alto risco e eles apresentaram adequada resposta ao tratamento clínico. Sendo assim, deve-se manter todos os cuidados e seguimento rigoroso dos pacientes com

bexiga neurogênica e MMC, independente do período de correção do defeito do tubo neural.

6 CONCLUSÃO

Conclui-se neste estudo que houve um grande número de pacientes com padrão vesical de alto risco, independente do período em que o defeito do tubo neural foi corrigido e que estes pacientes tendem a melhorar com o tratamento clínico oferecido. Os pacientes com padrão vesical incontinente e hipocontrátil tendem a manter a mesma classificação ao longo do tempo.

Os resultados apresentados neste estudo contribuem para o aprimoramento do conhecimento em relação à correção do defeito do tubo neural *in utero*, mostrando que em relação aos parâmetros urológicos os pacientes não apresentam melhora quando comparados a pacientes operados no período pós natal.

7 REFERÊNCIAS

Abrams P, Schafer W, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, Sterling AM, Zinner NR, Van Kerrebroeck P. Good urodynamics practices: uroflowmetry, filling cystometry and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn*. 2002; 21: 261-74.

Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med*. 2011; 364(11): 993-04.

Adzick NS. Fetal surgery for spina bifida: past, present, future. *Semin Pediatr Surg*. 2013; 22(1): 10-7.

Bauer SB, Austin PF, Rawashdeh YF, de Jong TP, Franco I, Siggard C, et al. International Children's Continence Society's recommendations for initial diagnostic evaluation and follow-up in congenital neuropathic bladder and bowel dysfunction in children. *Neurourol Urodyn*. 2012; 31(5): 610-4.

Bauer SB, Labib KB, Dieppa RA, Retik AB. Urodynamic evaluation in a boy with myelodysplasia and incontinence. *Urology* 1977; 10 (4): 354-62.

Bauer SB, Nijman RJ, Drzewiecki BA, Sillen U, Hoebeke P. International Children's Continence Society standardization report on urodynamic studies of the lower urinary tract in children. *Neurourol Urodyn*. 2015; 34 (7): 640-7.

Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(4): 541-51.

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos (SINASC) [Internet]. 1994. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>

Bruner JP, Richards WO, Tulipan NB, Arney TL. Endoscopic coverage of fetal myelo- meningocele in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (1 Pt 1): 153-8.

Brock JW, Carr MC, Adzick NS, Burrows PK, Thomas JC, Thom EA, Howell LJ, Farrell JA, Dabrowiak ME, Farmer DL, Cheng EY, Kropp BP, Caldamone AA, Bulas DI, Tolivaisa S, Baskin LS; MOMS Investigators. Bladder Function After Fetal Surgery for Myelomeningocele. *Pediatrics*. 2015 Oct; 136(4): 906-13.

Wein AJ, Kavoussi LR, Campbell, MF. *Campbell-Walsh urology*. 11^a ed. Filadélfia: Elsevier/Saunders, 2016.

Clayton DB, Tanaka ST, Trusler L, Thomas JC, Pope JC, Adams MC, et al. Long- term urological impact of fetal myelomeningocele closure. *J Urol*. 2011;

186 (4 Suppl):1581-5.

Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327 (26): 1832-5.

Dawson LE, Pham B, Hunter AG. Low rate of adequate folic acid supplementation in well-educated women of high socioeconomic status attending a genetics clinic. *CMAJ* 2001; 164 (8):1149-50.

De Jong TP, Chrzan R, Klijn AJ, Dik P. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(6):889-6.

Drzewiecki BA, Bauer SB. Urodynamic testing in children: indications, technique, interpretation and significance. *J Urol*. 2011; 186(4):1190-7.

Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol*. 1993; 23(6): 478-80.

Godwin KA, Sibbald B, Bedard T, Kuzeljevic B, Lowry RB, Arbour L. Changes in frequencies of select congenital anomalies since the onset of folic acid fortification in a Canadian birth defect registry. *Can J Public Health* 2008; 99 (4): 271–5.

Hirose S, Farmer DL. Fetal surgery for myelomeningocele. *Clin Perinatol*. 2009; 36 (2): 431-8.

Holmdahl G, Hanson E, Hanson M, Hellström AL, Hjälhmås K, Sillén U. Four-hour voiding observation in healthy infants. *J Urol*. 1996; 156(5):1809-12.

Holzbeierlein J, Pope JC IV, Adams MC, Bruner J, Tulipan N, Brock JW. The urodynamic profile of myelodysplasia in childhood with spinal closure during gestation. *J Urol*. 2000; 164 (4): 1336-9.

Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the U.S. food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA*. 2001; 285 (23):2981-6.

Horst M, Mazzone L, Schraner T, Bodmer C, Möhrle U, Meuli M, Gobet R. Prenatal myelomeningocele repair: Do bladders better? *Neurourol Urodyn*. 2017; 36(6):1651- 8.

Hutchins GM, Meuli M, Meuli-Simmen C, Jordan MA, Heffez DS, Blakemore KJ. Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1996; 16 (5): 701-12.

Korenromp MJ, van Gool JD, Bruinese HW, Kriek R. Early fetal leg movements in myelomeningocele. *Lancet*. 1986; 1(8486):917-8.

Leal da Cruz M, Liguori R, Garrone G, Leslie B, Ottoni SL, Carnevalheiro S, Moron AF, Ortiz V, Macedo AJr. Categorization of bladder dynamics and treatment after fetal myelomeningocele repair: first 50 cases prospectively assessed. *J Urol*. 2015;193(5 Suppl):1808-11.

Leal da Cruz, Marcela. Avaliação urológica de pacientes submetidos à correção de mielomeningocele *in utero*: estudo prospectivo. 2015. Tese (doutorado) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2015.

Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol*. 1985;15 (2):105-9.

Macedo AJr., Leal da Cruz M. Re: Comment on MOMS urologic study. *Pediatrics*. 2015 Oct;136(4):e906-13.

McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol*. 1981; 126(2): 205-9.

McLone DG, Dias MS. The Chiari II malformation: cause and impact. *Childs Nerv Syst*. 2003; 19(7-8): 540-50.

Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, Yingling CD, Hoffman KM, Harrison MR, Adzick NS. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. *Nat Med*. 1995; 1(4):342-7.

Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol*. 2006; 176 (1): 314-24.

Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88 (12):1008-16.

Pedreira DAL, Oliveira RCS, Valente PR, Abou-Jamra RC, Araújo A, Saldiva PH. Validation of the ovine fetus as an experimental model for the human myelomeningocele defect. *Acta Cir Bras*. 2007; 22(3):168-73.

Scarpero HM, Kaufman MR, Koski ME, et al. Urodynamics best practices. *AUA Updates Series*. 2009: 28-9.

Sival DA, Begeer JH, Staal-Schreinemachers AL, Vos-Niel JM, Beekhuis JR, Prectl HF. Perinatal motor behaviour and neurological outcome in spina bifida aperta. *Early Hum Dev*. 1997; 50(1): 27-37.

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*. 2008;

180(1): 312-6.

Tulipan N, Bruner JP. Myelomeningocele repair in utero: a report of three cases. *Pediatr Neurosurg*. 1998; 28 (4):177-80.

Yiee J, Wilcox D. Management of fetal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(3):347-53.

vonKoch CS, CompagnoneN, Hirose S, Yoder S, Harrison MR, Farmer DL. Myelomeningocele: characterization of a surgically induced sheep model and its central nervous system similarities and differences to the human disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193 (4):1456-62.

Yiee J, Wilcox D. Management of fetal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23(3): 347-53.

ANEXO I

 UNIFESP UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO	UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - HOSPITAL SÃO PAULO UNIFESP-HSP	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação comparativa da função renal e padrão vesical de pacientes com bexiga neurogênica em mielomeningocele operados in útero versus no período pós natal.

Pesquisador: Joao Luiz Gomes Parizi

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 58875316.8.0000.5505

Instituição Proponente: Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

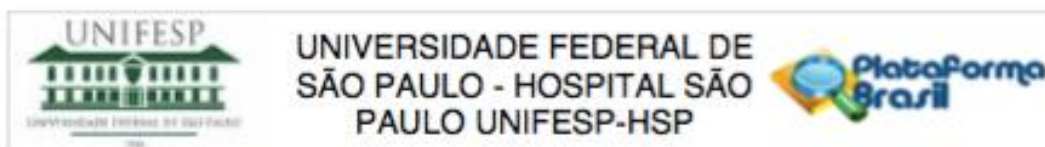
Número do Parecer: 1.748.808

Apresentação do Projeto:

Projeto CEP/UNIFESP n: 1133/2016 (parecer final)

A mielomeningocele (MMC) é definida como uma malformação do sistema nervoso central ocasionada pela falha no fechamento do tubo neural no período embrionário. A exposição da medula espinhal e raízes nervosas, projetadas para o interior do saco da meningocele, sofrem pressão com o crescimento fetal, o que ocasiona um quadro variável de lesão neurológica do trato urinário, intestinal e dos membros inferiores. Nas décadas de 80 e 90, alguns estudos questionaram a patogenia da lesão neurológica na MMC, e através de estudos observacionais formou-se a teoria do duplo-dano, em que quanto maior o período de exposição da MMC in útero, maior a chance de lesão neurológica. Em 1997, foi realizada a primeira correção de MMC in útero com sucesso. Em nosso meio, a partir de maio de 2011 quando iniciou-se o programa de cirurgia in utero para correção de mielomeningocele, os pacientes começaram a ser encaminhados e seguidos para avaliação urológica em nosso serviço. Neste contexto, com o intuito de aprimorar o conhecimento sobre o padrão vesical de pacientes com MMC e bexiga neurogênica, assim como investigar sua relação com o período de correção do defeito neurológico pretende-se desenvolver um estudo comparativo

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14		CEP: 04.023-061
Bairro: VILA CLEMENTINO		
UF: SP	Município: SÃO PAULO	
Telefone: (11)5571-1062	Fax: (11)5539-7162	E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.748.808

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar função renal e padrão vesical de pacientes com mielomeningocele e bexiga neurogênica com ênfase no período de correção do defeito neurológico comparando pacientes operados inútero versus pacientes operados no período pós natal

-Objetivo Secundário: 1. Avaliar o padrão vesical (in útero x pós natal) 2. Avaliar função renal e complicações 3. Avaliar necessidade de correção cirúrgica nas duas populações 4. Comparar benefícios da cirurgia in útero e os pacientes que sofreram procedimento pós natal

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos e benefícios, o pesquisador declara: -Riscos: O trabalho se propõe a revisar prontuários, portanto não oferece risco aos pacientes.

-Benefícios: O estudo vai permitir o conhecimento mais profundo do comportamento vesical e da função vesical dos pacientes com mielomeningocele, com ênfase no período de correção do defeito neurológico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo com o objetivo acadêmico de Mestrado, vinculado ao Departamento de Pediatria, Campus Vila Clementino, com orientação do prof. Dr. Antonio Macedo Jr.

TIPO DE ESTUDO:

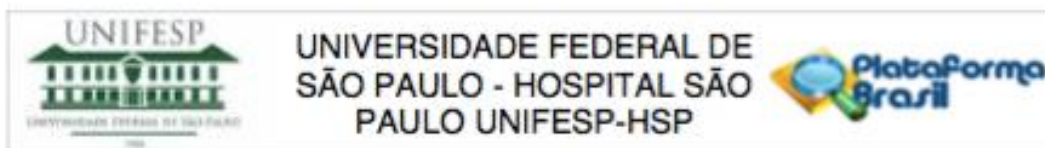
AMOSTRA: prontuários de pacientes portadores de Mielomeningocele, em que o defeito neurológico foi corrigido in útero ou após o nascimento.

Critério de Exclusão: Pacientes com outras causas de bexiga neurogênica, que não seja mielomeningocele.

PROCEDIMENTOS: O serviço urológico privado, vem sendo desde 1996 sendo referência para pacientes portadores de MMC. A partir dessa data, obtivemos um amplo e uniforme banco de dados, que nos permite analisar toda evolução urológica destes pacientes, sob um mesmo protocolo, com homogeneização também dos exames subsidiários, inclusive estudo urodinâmico. As disciplinas de Medicina Fetal e de Neurocirurgia da

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) têm desenvolvido em parceria, um programa pioneiro no Brasil de cirurgia in útero para correção de MMC. Uma parte significativa dos pacientes submetidos ao tratamento in útero foram referenciados ao nosso serviço, para avaliação e

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.748.808

acompanhamento urológico. Os dois grupos acima referidos formam a população de estudo deste projeto de pesquisa, que pretende, analisar através de revisão detalhada de prontuários e organização em planilha, seguindo o protocolo do serviço. O protocolo consiste em: Dados gestacionais, Presença de derivação ventrículo-peritoneal (DVP), Mobilidade de membros inferiores, Infecção do trato urinário febril; Pielonefrite, Ultrassonografia de rins e vias urinárias, Uretrocistografia miccional e Estudo urodinâmico. Após análise dos dados, classificação do padrão urinário e definição do tipo de tratamento, pretende-se comparar dois grupos de pacientes: aqueles que tiveram a correção neurológica in útero (analisados desde 2011) versus os pacientes que foram corrigidos após o nascimento (analisados desde 1996), além de avaliar função renal, complicações e necessidade de correção cirúrgica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos obrigatórios apresentados: Folha de Rosto *folha_de_rosto.pdf*;

Projeto Detalhado (*projeto_mestrado.docx*);

TCLE (*tcleMODIFICADO.docx*);

Recurso Anexado pelo Pesquisador *RESPOSTA_CEP.docx*;

Recurso Anexado pelo Pesquisador *RESPOSTA_CEP2.docx*;

Recurso Anexado pelo Pesquisador *carta_autorizacao.pdf*;

Recomendações:

nada consta

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de respostas de pendências ao parecer original consubstanciado CEP nº: 1.707.310 de 31/agosto de 2016 e parecer nº : 1.717.433 de 06/setembro de 2016 , quanto aos seguintes questionamentos abaixo:

1) Toda pesquisa a ser realizada no Hospital Universitário – Hospital São Paulo (HU/HSP), ou em qualquer um de seus ambulatórios, deverá vir acompanhada de carta de autorização da Coordenadoria de Ensino e Pesquisa do HU/HSP (que pode ser conseguida na Diretoria Clínica do HSP, no 1º andar do Hospital São Paulo).

RESPOSTA: A pesquisa e todos os pacientes a serem analisados serão procedentes de ambulatório médico urológico privado e por isso não utilizaremos as dependências do Hospital São Paulo ou qualquer um de seus ambulatórios.

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

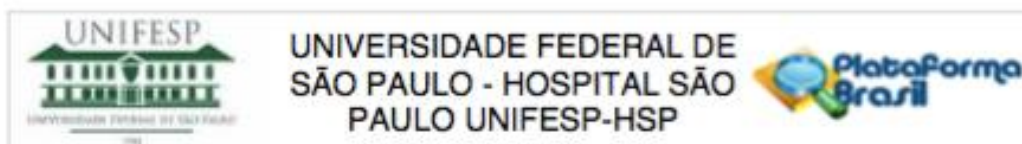
UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.748.006

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

2- Na metodologia foi informado que o estudo será baseado em análise de prontuários. Entretanto, no TCLE, isto não está claro e, do modo como está redigido, a informação passada é a de que a criança será avaliada clinicamente (embora estes exames não seriam diferentes dos exames que ela faria rotineiramente). Sugerimos que seja colocada, no TCLE, a frase: Seu filho não será submetido a nenhum novo exame que não aqueles que serão feitos em seu tratamento e acompanhamento de rotina. Iremos somente analisar os resultados destes exames e o prontuário de seu filho.

RESPOSTA: Concordamos com essa consideração e iremos fazer as alterações sugeridas no TCLE.

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

3- O TCLE deve ser escrito com linguagem simples e de fácil compreensão para leigos, e deve descrever riscos e benefícios desta pesquisa para o sujeito envolvido.

- Relatar no TCLE que não haverá custos adicionais para o paciente/família com a participação neste projeto de pesquisa.

- Numerar as páginas como: 1/3; 2/3; 3/3.

RESPOSTA: Concordamos com essas considerações sugeridas e vamos fazer as alterações no TCLE.

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

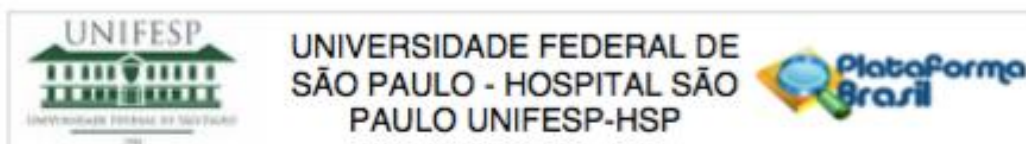
4-- Em relação ao orçamento: foi informado que o custo do projeto será de R\$ 0,00. Lembramos que nenhum projeto de pesquisa pode ter custo 0,00. Sempre há custos, por mínimos que sejam. Neste caso, por exemplo, haverá pelo menos custos de material de escritório e informática.

RESPOSTA: Levando em consideração que os custos serão somente com material de informática e escritório, alteraremos o orçamento no projeto, agora com custo estimado em R\$ 200,00, sendo este totalmente financiado pelo aluno do projeto em questão.

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

5-Rever a informação dada, no campo "Riscos", que indica que a pesquisa não pode causar riscos. Conforme orientação da CONEP, lembramos que qualquer pesquisa com seres humanos pode causar algum risco, por mínimo que seja. No que diz respeito a esta pesquisa, por exemplo, a possibilidade de quebra de sigilo das informações dos prontuários poderia se configurar como um risco para os participantes.

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.748.808

e instituições envolvidas

RESPOSTA: Concordamos com as considerações e iremos corrigir conforme orientação

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

6.CEP: qual é o "ambulatório médico privado"?

resposta: CACAU -Centro de Apoio à Criança com Anomalia Urológica, uma OSCIP semelhante ao GRAACC, que oferece atendimento privado e beneficente a crianças com problemas urológicos.

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

7. Qual a relação dele com a UNIFESP?

Resposta: O CACAU está vinculado à UNIFESP como parceiro gestor da Casa de Apoio aos Pais Participantes do Departamento de Pediatria da UNIFESP e SPDM e tem membros na orientação do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Pediatria

CEP-UNIFESP: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (anualmente), e o relatório final, quando do término do estudo

Parecer acatado "ad ref" pelo coordenador

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P RJETO_770370.pdf	22/09/2016 18:44:09		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	carta_autorizacao.pdf	22/09/2016 18:42:42	Joao Luiz Gomes Parizi	Aceito
Recurso Anexado	RESPOSTA_CEP2.docx	08/09/2016	Joao Luiz Gomes	Aceito

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

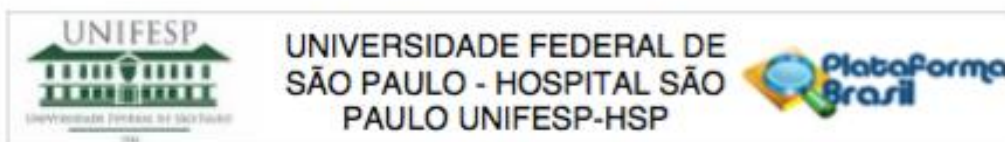
UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.748.808

pelo Pesquisador	RESPOSTA_CEP2.docx	20:30:18	Parizi	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	RESPOSTA_CEP.docx	02/09/2016 15:55:01	Joao Luiz Gomes Parizi	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcleMODIFICADO.docx	02/09/2016 15:51:52	Joao Luiz Gomes Parizi	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_mestrado.docx	17/08/2016 10:59:22	Joao Luiz Gomes Parizi	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	17/08/2016 10:58:41	Joao Luiz Gomes Parizi	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	17/08/2016 10:54:28	Joao Luiz Gomes Parizi	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 27 de Setembro de 2016

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
 (Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Normas para teses e dissertações [Internet]. 2a ed. rev. e corrigida. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Biblioteca Antônio Rubino de Azevedo, Coordenação de Cursos; 2015 [cited Year Month Day]. Available from: <http://www.bibliotecacsp.unifesp.br/Documentos-Apostila/normas-para-teses-e-dissertacoes>