



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

RHAIANA GONDIM OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTÔNOMICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM BEXIGA HIPERATIVA

TESE DE DOUTORADO

Salvador – Bahia

2021

RHAIANA GONDIM OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTONÔMICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM BEXIGA HIPERATIVA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior.

Salvador - Bahia

2021

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

O48 Oliveira, Rhaiana Gondim

Avaliação da função autonômica em crianças e adolescentes com bexiga hiperativa. / Rhaiana Gondim. – 2021.

151 f.: 30cm.

Orientador: Prof.º Dr. Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Doutora em Medicina e Saúde Humana

Inclui bibliografia

1. Bexiga hiperativa. 2. Variação da frequência cardíaca. 3. Disfunção autonômica. I. Barroso Júnior, Ubirajara de Oliveira. II. Avaliação da função autonômica em crianças e adolescentes com bexiga hiperativa.

CDU: 616.62

RHAIANA GONDIM OLIVEIRA

“AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO AUTÔNOMICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BEXIGA HIPERATIVA”

Tese apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 30 de setembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Atila Victal Rondon
Doutor em Medicina (Urologia)
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. André Costa Matos
Doutor em Urologia
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Márcio Augusto Averbeck
Doutor em Ciências Médicas
Universidade do Vale do Rio dos Sinos

Prof. Dr. Carlos Alberto Ricetto Sacomani
Doutor em Urologia
Fundação Antônio Prudente

Prof. Dr. Humberto de Castro Lima Filho
Doutor em Neurologia
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDOS

EBMSP - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

ADAB – Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana.

CEDIMI – Centro de Distúrbios Miccionais na Infância.

YALE – Yale Medicine Pediatric Bladder & Continence Program.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não houve financiamento de fontes oficiais de pesquisa.

EQUIPE DE PESQUISA

Rhaiana Gondim Oliveira, médica urologista e uropediatra, doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da EBMSP;

Ubirajara de Oliveira Barroso Jr., médico urologista e uropediatra, orientador, coordenador-geral do CEDIMI do ADAB/EBMSP;

Israel Franco, médico urologista na Universidade de Yale (EUA), Diretor do Yale – New Haven Children’s Bladder and Continence Program, Diretor do Yale Medicine Pediatric Bladder & Continence Program;

Julia Gorjão, graduanda do curso de Medicina da EBMSP;

Ananda Nacif, fisioterapeuta do CEDIMI.

Aos meus pais – Josafá e Cristina – que nunca mediram esforços para que eu pudesse ter todas as oportunidades de estudo, e, que junto ao meu marido – Rodrigo Villalva –, nunca deixaram de comemorar as minhas vitórias.
Obrigada, Deus.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, ao Professor Dr. Ubirajara Barroso, que, desde o primeiro momento, durante a residência médica de Urologia, acreditou no meu potencial, assim como me deu oportunidades inimagináveis tanto na formação como Urologista Pediátrica como também reconheceu em mim a capacidade para pesquisa e para dedicação à vida acadêmica.

Aos colegas do mestrado — em especial Renata Cruz, Eneida Regis e Renata Dantas –, pois, através das dificuldades e vitórias compartilhadas, me fizeram acreditar que eu seria capaz de vencer mais esse desafio.

Aos colegas do CEDIMI, que me integraram a essa família sem nenhuma ressalva, e em especial Maria Izabel Weibel, Maria Luiza Veiga, Ananda Nacif, Maria Aparecida Braga e Glícia Abreu, pelo trabalho compartilhado e pelos ensinamentos ali obtidos.

Aos participantes da pesquisa, bem como seus responsáveis legais, por permitirem e consentirem com a realização deste trabalho.

Aos professores do Doutorado de Medicina e Saúde Humana da EBMSP.

Aos meus pais, que sempre apoiaram minhas decisões, vibravam com as minhas conquistas e estiveram ao meu lado nos fracassos.

Ao meu irmão – Raphael Gondim – e toda sua família, que sempre entendeu e perdoou minha frequente ausência física, e sabiam que essa ausência nunca foi de alma.

Ao meu marido – Rodrigo Villalva –, um dos meus maiores incentivadores, entusiasta, e que sempre soube compreender que a distância física era momentânea, e que iríamos, um dia, comemorar essa conquista juntos.

Ao meu filho – Henrique – que me apresentou o amor mais verdadeiro e puro.

RESUMO

Introdução: A bexiga hiperativa (BH) idiopática foi definida como uma urgência urinária, podendo, em alguns casos, estar acompanhada ou não de incontinência urinária além de outros sintomas como aumento da frequência urinária, noctúria. Para o seu diagnóstico é preciso afastar condições inflamatórias/infecciosas da bexiga assim como alterações anatômicas e neurológicas. BH é a principal causa de disfunção do trato urinário em crianças. A constipação é um sintoma comumente associado, estando presente em cerca de 60% dos casos e constituindo uma condição conhecida como disfunção da bexiga e intestino (*Bladder and Bowel Dysfunction*). O reflexo da micção envolve três sistemas diferentes: o sistema nervoso parassimpático (SNP), o sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema nervoso somático. A disfunção autonômica tem sido associada a um desequilíbrio entre o sistema nervoso simpático e parassimpático e pode ser considerada uma explicação plausível para alguns dos sintomas urinários mencionados. **Objetivo:** Avaliar a atividade autonômica em crianças/adolescentes com bexiga hiperativa isolada. **Material e Método:** estudo descritivo, analítico, não intervencionista, transversal, realizado entre fevereiro de 2017 e janeiro de 2018, envolvendo indivíduos de 5 a 17 anos de idade, com bexiga hiperativa (grupo BH) ou sem sintomas (controles). Anormalidades neurológicas e/ou anatômicas do trato urinário inferior, *diabetes mellitus* e insuficiência renal constituíram critérios de exclusão. O questionário validado — *Dysfunctional voiding scoring system* — (DVSS) e o questionário Roma III. A taxa de variação da frequência cardíaca (TVC) foi avaliada no domínio do tempo (RR médio, FC média, SDNN e pNN50) e no domínio da frequência, com componente de alta frequência (HF) e baixa frequência (LF), refletindo a atividade parassimpática e simpática, respectivamente. **Resultados:** Quarenta e um pacientes com BH e 20 controles foram avaliados. No grupo BH, havia mais meninas (23 vs. 8 no grupo controle; $p = 0,23$) e mais participantes com sobrepeso/obesidade e constipação. O escore DVSS foi maior no grupo BH (9,59 vs. 0 nos controles; $p = 0,001$). A variação da frequência cardíaca foi maior no grupo controle ($p = 0,02$), e a razão LF/HF considerando os três períodos de análise também foi significativa no grupo controle ($p = 0,05$). Na avaliação intergrupos, LF (Hz) foi predominante no grupo controle no momento da avaliação pós-micção ($p = 0,03$). **Discussão:** Foi observada uma variação fisiológica da frequência cardíaca no grupo controle durante os 3 momentos da micção, com predomínio de atividade simpática durante os momentos pré e pós-micção. Os achados no grupo BH parecem ter um padrão de TVC diferente dos controles e indicam uma perda de variação nesses padrões, o que indicaria falta de detecção e/ou sinalização ou, mais plausivelmente, um desequilíbrio no sistema simpático/parassimpático. **Conclusão:** A capacidade adaptativa durante a micção foi observada no grupo controle, com predomínio de atividade simpática durante o armazenamento e variação fisiológica da frequência cardíaca.

Palavras-chave: Bexiga Hiperativa. Variação da Frequência Cardíaca. Disfunção Autonômica.

ABSTRACT

Introduction: The idiopathic overactive bladder (OAB) is defined as urinary urgency and could be accompanied by others symptoms like frequency, nocturia, urinary incontinence. The absence of anatomic or neurological abnormalities and urinary tract infection should be confirmed. Constipation is a commonly associated symptom, being present in around 60% of cases and constituting a condition referred to as bladder and bowel dysfunction. The urinary reflex involves three different systems: the parasympathetic nervous system, the sympathetic nervous system and the somatic nervous system. Autonomic dysfunction has been associated to an imbalance between the sympathetic and parasympathetic nervous system and may represent a plausible explanation for some of the aforementioned urinary symptoms.

Objective: To evaluate autonomic activity in children/adolescents with isolated overactive bladder. **Study design:** A descriptive, analytical, non-interventional, cross-sectional study conducted between February 2017 and January 2018 involving individuals of 5 to 17 years of age, either with an overactive bladder (OAB group) or symptomless (controls). Neurological abnormalities, anatomical abnormalities of the lower urinary tract, diabetes mellitus and kidney failure constituted exclusion criteria. The dysfunctional voiding scoring system (DVSS) and the Rome III questionnaire were applied. The heart rate variation (HRV) was assessed in the time domain (mean RR, mean HR, SDNN and pNN50) and in the frequency domain with a high frequency (HF) and low frequency (LF) reflecting parasympathetic and sympathetic activity, respectively. **Results:** Forty-one patients with OAB and 20 controls were included. In the OAB group, there were more girls (23 vs. 8 in the control group; $p=0,23$) and more overweight/obese and constipated participants. The DVSS score was higher in the OAB group (9.59 vs. 0 in the controls; $p=0,001$). Heart rate variability was greater within the control group ($p=0,02$), the LF/HF ratio consideration the 3 periods of analysis was also significant in the control group ($p=0,05$). In the intergroup evaluation, LF (Hz) was predominant in the control group at the post-voiding evaluation moment ($p=0,03$).

Discussion: A physiological variation in heart rate was observed in the control group during the 3 moments of bladder filling, with a predominance of sympathetic activity during the moment pre voiding and post voiding in the control group. The findings in the OAB group seem to have a different HRV pattern than the controls and indicate a loss of variation in these patterns, which would indicate a lack of detection or signaling or, more plausibly, an imbalance in the sympathetic / parasympathetic system. **Conclusion:** Adaptive capacity during voiding was better in the control group, with a predominance of sympathetic activity during storage and better heart rate variability.

Keywords: Overactive Bladder. Heart rate variability. Autonomic Dysfunction.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Variação domínio do tempo na análise intragrupo	42
Gráfico 2 - Variação domínio da frequência na análise intragrupo	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Figuras A, B, C: retiradas do Livro Neurologia - Manual para prática Clínica. A) Curva padrão em sino; B) Curva padrão em torre; C) Curva padrão staccato.....	19
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas da população estudada.....	35
Tabela 2 - Correlação da constipação intestinal (Roma III) com pacientes do grupo BH e pacientes do grupo controle.....	36
Tabela 3 - Características da urofluxometria.....	37
Tabela 4 - Taxa de variação da frequência cardíaca (TVC) nos pacientes do grupo bexiga hiperativa (BH) e pacientes do grupo controle nos 3 momentos da micção: análise intragrupo	38
Tabela 5 - Análise da variação da frequência cardíaca entre grupo BH e grupo controle nos 3 diferentes momentos da micção: análise intergrupo.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
ADAB	Ambulatório Docente Assistencial de Brotas
BBD	<i>Bladder and Bowel Dysfunction</i>
BH	Bexiga Hiperativa
CEDIMI	Centro de Distúrbios Miccionais na Infância
CPC	Centro Pontino da Continência
CPF	Córtex Pré-Frontal
CPM	Centro Pontino da Micção
DTUI	Disfunção do Trato Urinário Inferior
DVSS	<i>Dysfunctional Voiding Scoring System</i>
FC	Frequência Cardíaca
GCA	Giro do Cíngulo Anterior
HD	Hiperatividade Detrusora
HF	<i>High Frequency</i>
HRV	<i>Heart rate variability</i>
Hz	Hertz
IUE	Incontinência Urinária de Esforço
ICCS	<i>International Children's Continence Society</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
ITU	Infecção do Trato Urinário Inferior
LF	<i>Low Frequency</i>
pNN50	percentual dos intervalos de RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms
Qmax	Fluxo urinário máximo
Qmed	Fluxo urinário médio
rMSSD	raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes
RVU	Refluxo Vesicoureteral
SCPA	Substância Cinzenta Periaquedutal (SCPA)
SDNN	Desvio Padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo
SNA	Sistema Nervoso Autônomo

SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SNST	Sistema Nervoso Somático
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção com Hiperatividade
TOD	Transtorno Opositor Desafiante
TUI	Trato Urinário Inferior
TVC	Taxa de Variação Cardíaca
VLF	<i>Very Low Frequency</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo Geral	17
2.2	Objetivos Específicos	17
3	REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1	Disfunção do trato urinário inferior (DTUI) e Hiperatividade Detrusora (HD)	18
3.2	Anatomia e Neurofisiologia da micção	20
3.3	Taxa de variação da frequência cardíaca (TVC)	22
3.3.1	Análise pelo domínio do tempo.....	23
3.3.2	Análise do domínio da frequência.....	24
3.4	Integração da comunicação entre sistema cardiovascular, sistema nervoso autônomo e enchimento vesical	25
4	JUSTIFICATIVA	27
5	MATERIAL E MÉTODOS	28
5.1	Desenho do Estudo	28
5.2	Local do Estudo	28
5.3	População do estudo	28
5.3.1	Crerios de inclusão.....	28
5.3.2	Crerios de Exclusão.....	29
5.4	Coleta de dados	29
5.5	Procedimento	31
5.6	Cálculo amostral	32
6	ESTATÍSTICA	33
6.1	Hipótese científica	33
6.2	Hipótese Estatística	33
6.3	Análise estatística	33
6.4	Aspectos éticos	33
7	RESULTADOS	35
8	DISCUSSÃO	41
9	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVA DO ESTUDO	45
10	CONCLUSÕES	47
	REFERÊNCIAS	48
	APÊNDICES	53
	ANEXOS	134

1 INTRODUÇÃO

A disfunção do trato urinário inferior (DTUI) caracteriza-se clinicamente pela presença de 1) sintomas de armazenamento como a alteração da frequência miccional, incontinência urinária (contínua, intermitente, enurese noturna), urgência miccional ou nictúria; 2) sintomas de esvaziamento miccional como hesitação, esforço miccional, alteração do jato urinário, intermitência ou disúria; 3) outros sintomas como manobras de postergação, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga, retenção urinária, gotejamento pós miccional. (1). Ela é uma causa frequente de infecção urinária em crianças sem alterações neurológicas ou anatômicas podendo também estar associada ao refluxo vesicoureteral (RVU) (2). A DTUI é uma condição comumente encontrada em crianças, podendo estar presente em cerca de 2-25% delas, a depender da intensidade dos sintomas (3). Tal condição chega a responder por aproximadamente 40% das causas de consultas ambulatoriais na Urologia Pediátrica (4). Barroso et al constataram uma prevalência de DTUI de 10% nas crianças em idade escolar na cidade de Salvador. É esperado uma diminuição dessa prevalência com o avançar da idade, porém um percentual delas ainda mantém a disfunção do trato urinário inferior com o passar dos anos (2).

A bexiga hiperativa (BH) foi definida pela *International Children's Continence Society* (ICCS) como uma urgência urinária, podendo, em alguns casos, estar acompanhada de outros sintomas como aumento da frequência urinária, noctúria, com ou sem incontinência urinária associada (1). Importante que, para o diagnóstico, condições como infecção do trato urinário (ITU), alterações anatômicas e alterações neurológicas sejam excluídas. A urgência miccional é entendida como uma vontade súbita e imperiosa de urinar que pode ou não estar associada com a perda involuntária de urina. Vale ressaltar que nem todas as crianças com BH terão como principal sintoma a urgência, podendo estas apresentarem incontinência urinária não precedida pelo desejo miccional súbito (5).

A constipação intestinal funcional também é uma associação comum e pode estar presente em cerca de 60% dos casos, configurando a condição denominada *Bladder and Bowel Dysfunction* (BBD) (6). Muitas crianças desenvolvem um quadro de constipação funcional devido à ação de inibir, voluntariamente, o desejo evacuatório. Tal condição pode ser decorrente de traumas, dor ao evacuar, desejo de receber atenção dos pais, ansiedade e maus hábitos higienodietéticos. Acredita-se que uma mesma fisiopatologia possa estar presente nas alterações da função urinária e da função intestinal. Veiga et al observaram que crianças com

diagnóstico de bexiga hiperativa (BH) tem maior incidência de constipação que crianças sem sintomas urinários (BH 33,3% x controle 17,6%; $p=0,04$).

Estudos prévios demonstraram que crianças com DTUI tendem a ser mais ansiosas, irritadas, com tendência a isolamento social, introvertidas, às vezes apresentando comportamento mais agressivo e transgressor (7,8). Anteriormente se pensava que os sintomas urinários eram os causadores das alterações psicológicas nesses pacientes. Porém, um melhor conhecimento da fisiologia cerebral durante a fase de enchimento e esvaziamento da bexiga tornou possível estabelecer uma possível correlação entre fisiopatologia urinária/defecatória e o sistema límbico, assim como obter um melhor entendimento das áreas regidas por neurotransmissores adrenérgicos, como córtex pré-frontal e giro do cíngulo anterior (9).

O reflexo da micção envolve três diferentes sistemas: sistema nervoso parassimpático (SNP); sistema nervoso simpático (SNS) e o sistema nervoso somático (SNST). O SNP é a parte do sistema nervoso autônomo (SNA) cujos neurônios se localizam na medula sacral (S2-S4), e também no denominado tronco cerebral, sendo este responsável por encaminhar sinais excitatórios para a bexiga através do neurotransmissor acetilcolina (ACh). O sistema nervoso parassimpático promove atividade excitatória nos receptores muscarínicos (M2, M3) da bexiga, gerando assim uma contração da musculatura detrusora, o que leva à contração vesical denominada fase miccional. Já a atividade do SNS ocorre através dos neurônios localizados na medula toracolombar (T11-L2). Ele proporciona estímulo inibitório da musculatura detrusora através do neurotransmissor norepinefrina, promovendo um relaxamento do corpo da bexiga através dos receptores β_3 e uma contração da musculatura lisa do esfíncter uretral, para iniciar então a fase de armazenamento vesical. A disfunção autonômica pode ser uma das causas de os pacientes apresentarem sintomas urinários, devendo-se a um desequilíbrio entre o funcionamento do SNP e do SNS (10).

Outros autores já investigaram a relação da fisiologia do trato urinário inferior (TUI) com a taxa de variação cardíaca (TVC). Choi et al analisaram a TVC em 40 mulheres com BH e 40 mulheres no grupo controle. Eles concluíram que em pacientes do grupo controle havia maior variação cardíaca e predomínio da atividade parassimpática, porém não foi especificado em qual fase da fisiologia miccional essas pacientes estavam (11). Hubeaux et al estudaram a atividade do SNA durante o enchimento vesical em adultos com HD x IUE e concluíram que o balanço autonômico nos pacientes com BH muda durante a fase de enchimento vesical em

comparação com os pacientes com IUE (12). Crianças também já foram estudadas a fim de compreender as relações TVC x enurese monossintomática, TVC x DTUI e TVC x BH. Estudos demonstraram que pacientes enuréticos têm predomínio de atividade parassimpática, seja no estudo utilizando Holter de 24h (13), seja na avaliação não invasiva com testes ortostáticos, Valsalva, alteração da FC ou alteração do padrão respiratório (14). Demir et al. avaliaram 40 crianças com BH e 28 controles e observaram maior variação da frequência cardíaca durante a manobra de Valsalva nos participantes do grupo controle; no entanto, a metodologia utilizada não envolveu um monitor de frequência cardíaca (8). Fazeli et al avaliaram o SNA em pacientes com BBD. Esse estudo não categorizou os sintomas referentes à DTUI, colocando todos os pacientes em um só grupo, apesar de saber-se que na DTUI pode haver distúrbios das fases de armazenamento e esvaziamento. Mesmo as alterações da fase de armazenamento podem estar relacionadas à postergação da micção ou, ao contrário, à incapacidade de conter urina. Além disso, nenhum desses estudos avaliou a atividade autonômica nas diferentes etapas do processo de micção (15).

O estudo da relação entre a função autonômica e a função urinária e intestinal permite obter um maior conhecimento da fisiopatologia e abre um novo campo de pesquisa para novos métodos de tratamento. Porém, para uma análise mais fidedigna da associação entre alterações autonômicas e DTUI, é necessário que se controlem possíveis fatores de confundimento e se avaliem grupos mais homogêneos com uma mesma condição. Para tanto, este estudo objetiva avaliar a função autonômica em crianças e adolescentes com bexiga hiperativa, comparando-as com indivíduos assintomáticos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a atividade autonômica em crianças e adolescentes com bexiga hiperativa idiopática comparando-as com crianças assintomáticas (grupo controle).

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a atividade autonômica nas diversas fases da dinâmica miccional (momento pré-miccional, bexiga repleta e momento pós-miccional);
- Avaliar como se comporta a atividade autonômica em crianças com e sem hiperatividade detrusora de acordo com a presença ou ausência do sintoma da constipação;
- Avaliar como se comporta a atividade autonômica em crianças obesas vs. crianças não obesas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Disfunção do trato urinário inferior (DTUI) e Hiperatividade Detrusora (HD)

A disfunção do trato urinário inferior (DTUI) é uma condição clínica comumente encontrada em crianças e pode responder por até 40% do volume de atendimento no consultório do Urologista Pediátrico (4,16). O esperado é que ocorra uma diminuição dessa incidência à medida que a criança cresce, porém um percentual dessas crianças pode manter os sintomas miccionais até a vida adulta, podendo sua condição piorar, com alterações no padrão miccional e com dor pélvica crônica (8,17–19). Para que possamos considerar os sinais em uma criança como indícios de DTUI, é preciso que ela tenha idade ≥ 5 anos, uma vez que é a partir dessa faixa etária que consideramos finalizado o processo de treinamento no uso do toalete (20). Duas outras condições associadas estão muito presentes nos pacientes com DTUI — a infecção do trato urinário (ITU) e o refluxo vesicoureteral (RVU) (9)

Os sintomas do trato urinário inferior (TUI) se dividem em sintomas de armazenamento e de esvaziamento, conforme descrito pela *International Children's Continence Society* (ICCS) (1). Os sintomas de armazenamento acontecem durante o processo de enchimento vesical e compreendem polaciúria, nictúria, urgência, urgeincontinência, incontinência urinária (contínua, intermitente ou enurese). Os sintomas de esvaziamento acontecem durante o processo de micção e compreendem disúria, hesitação miccional, jato urinário fraco, intermitência. Alguns outros sintomas miccionais englobam as manobras de postergação, sensação de esvaziamento incompleto da bexiga, retenção urinária, micção em dois tempos, etc. Os pacientes postergadores da micção - que retém voluntariamente a urina - podem apresentar-se com urgência/urgeincontinência urinária. Esse ato voluntário pode advir do receio de urinar decorrente de uma disúria prévia, pode ser uma estratégia para ganhar atenção dos pais, ou pode ser motivado pela distração decorrente do uso de videogames, televisão, computador, *tablets*, etc. Esses pacientes apresentam bexiga de capacidade superior à calculada para sua idade, além de baixa frequência miccional (3 ou menos vezes/dia). A criança pode se valer de manobras de postergação, como ficar na ponta dos pés e cruzar os membros inferiores. As meninas podem ainda sentar-se sobre o calcanhar para comprimir externamente a uretra e meninos podem comprimir a glândula de modo a induzir o reflexo bulbocavernoso e assim inibir o reflexo da micção.

A ICCS define a bexiga hiperativa (BH) como a presença de urgência miccional, podendo estar acompanhada de sintomas como polaciúria e nictúria – com ou sem urgeincontinência urinária– sendo importante descartar ITU ou outra condição patológica (1). A prevalência global da BH varia de 1,5% a 36,4% e o seu pico de incidência é do quinto ao sétimo ano de vida (21). Temos dados na literatura que demonstram que criança com BH tem maior probabilidade de se tornar um adulto com alteração no padrão miccional, incluindo a manutenção do diagnóstico de BH (22,23). A fisiopatologia da BH ainda não é completamente compreendida e subentende-se que advém de uma condição multifatorial. Uma das linhas de estudo em criança teoriza que BH é fruto de um atraso na aquisição da inibição cortical sobre as contrações não inibidas da musculatura detrusora. Importante salientar que o diagnóstico da bexiga hiperativa é clínico. Durante a anamnese, é fundamental investigar sobre os sintomas miccionais – tanto da fase de enchimento quanto da fase de esvaziamento – porém, deve-se questionar sobre sintomas do trato gastrointestinal, como a constipação, e também queixas psicoafetivas. Exames complementares, como exames laboratoriais, ultrassonografia do aparelho urinário com medição de resíduo pós-miccional e urofluxometria, podem ser solicitados. A urofluxometria dos pacientes com BH pode ser de três tipos diferentes: 1) sino - padrão considerado normal, sem alteração miccional (Figura A); 2) torre - micção mais explosiva, com uma curva de alta amplitude e curta duração (Figura B); 3) staccato - fluxo irregular, flutuante e que sugere uma incoordenação entre a musculatura detrusora da bexiga, o esfíncter externo e a musculatura pélvica (Figura C) (1) Essa alteração da fase miccional está associada a um aumento da probabilidade de esvaziamento incompleto da bexiga, o que predispõe a maior risco de ITU (4).

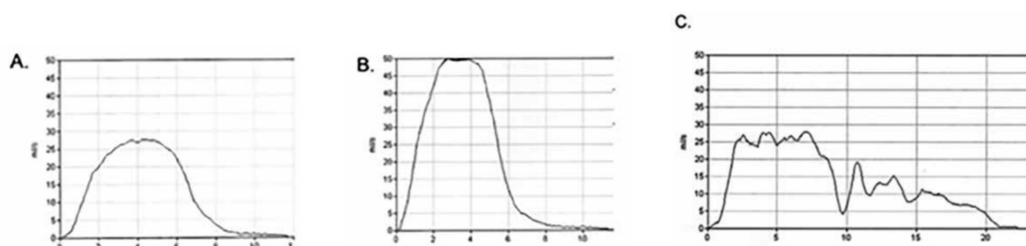


Figura 1 - Figuras A, B, C: retiradas do Livro Neurologia - Manual para prática Clínica. A) Curva padrão em sino; B) Curva padrão em torre; C) Curva padrão staccato.

A alteração miccional não neurogênica engloba um amplo espectro clínico. Os pacientes não apresentam apenas sintomas miccionais, mas também podem apresentar alteração do funcionamento intestinal (constipação funcional) e alterações psicoafetivas.

A constipação funcional é uma queixa frequente em crianças, sendo responsável por cerca de 25% das visitas aos gastroenterologistas e correspondendo a 95% das causas de constipação na população pediátrica (6). O raciocínio teórico é bastante semelhante ao da postergação miccional: a criança pode apresentar retenção fecal voluntária seja por dor, devido a fezes ressecadas, seja por trauma prévio ou ainda como um modo de barganhar atenção dos pais. A associação entre os sintomas miccionais e a constipação intestinal já foi amplamente estudada e é denominada *Bladder and Bowel Dysfunction* (BBD) (5). Dos Santos et al demonstraram que as fezes represadas no reto podem alterar o funcionamento da bexiga de várias maneiras: 1) promovendo uma compressão mecânica contra a bexiga, acarretando uma menor capacidade vesical e assim deflagrando sintomas como urgência miccional, aumento da frequência urinária; 2) alterando a fisiologia do estímulo nervoso da bexiga e dos nervos pélvicos, o que resulta em maior capacidade de reter fezes. Isto pode ser decorrente de uma menor sensibilidade à distensão da parede retal, que gera espasmos vesicais crônicos e esvaziamento incompleto da bexiga (24). Veiga et al observaram que crianças com BH tiveram maior incidência de constipação do que o grupo controle ($p=0,005$) (6).

Fatores psicoafetivos também exercem papel relevante na fisiopatologia da DTUI. Uma criança com sintomas urinários e evacuatórios tem risco maior de desenvolver sintomas psicossociais. Meninas que foram submetidas a estresse emocional — por exemplo, abuso sexual — podem acabar tendo sintomas miccionais sem que haja nenhum outro fator etiológico detectável (4). Situações como transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) e Transtorno Opositor Desafiante (TOD) estão correlacionadas com sintomas urinários (5,25–27). Esses pacientes apresentam maior incidência de enurese noturna, urgeincontinência, constipação intestinal, entre outros sintomas. A própria BH pode decorrer de uma imaturidade sustentada do funcionamento do sistema nervoso central, em que se mantém um padrão infantil da regulação da atividade vesical (23,28).

3.2 Anatomia e Neurofisiologia da micção

A bexiga é um órgão que não só tem a função de armazenar e eliminar a urina do organismo,

mas também participa de um elaborado processo de controle miccional voluntário e involuntário. Nota-se que a bexiga é a única víscera que tem sua função controlada pelo SNA (simpática e parassimpática) e SNST. A bexiga recebe inervação 1) simpática: oriunda da medula espinhal entre T10-L2; 2) parassimpática: raízes nervosas que emergem da medula espinhal no nível sacral entre S2-S4; 3) somática: que através do nervo pudendo faz a inervação do esfíncter uretral externo. Estudos da inervação eferente periférica da bexiga demonstram que o sistema nervoso parassimpático tem uma ação excitatória mediada pela acetilcolina (ACh) atuando nos receptores muscarínicos (M2 e M3) e gerando uma contração da musculatura detrusora e um relaxamento da uretra proximal. Enquanto que os nervos pós-ganglionares simpáticos liberam a norepinefrina, que tem uma função inibitória na musculatura detrusora (receptores β adrenérgicos) e uma função excitatória no colo vesical e na uretra proximal (receptores α adrenérgicos) (23,29,30). Já os estudos da inervação aferente da bexiga demonstram que os axônios aferentes nos nervos pudendos, hipogástricos e pélvicos levam informação referente ao enchimento vesical até neurônios na medula espinhal na região dorso lombossacra com fibras mielinizadas (tipo A-delta) e não mielinizadas (fibras tipo C). As fibras sensoriais conduzem a informação referente ao enchimento vesical até a região suprapontina, onde o enchimento progressivo da bexiga é processado até um nível de percepção consciente (ativação do SNC). Sabe-se que a via cerebral não é a única que participa desse processo, uma vez que o reflexo víscero-simpático também aumenta a atividade simpática cardíaca em resposta ao enchimento vesical (23,31,32).

Os recém-nascidos urinam cerca de 1 vez/hora, sendo essa micção de pequeno volume e havendo esvaziamento incompleto da bexiga. Esse padrão miccional inicial é basicamente oriundo do tronco cerebral, tendo mínima influência do centro cortical (33). Do 1º ao 3º ano de vida, as vias inibitórias corticais e o Centro Pontino da Micção (CPM), juntamente com a substância cinzenta periaquedutal (SCPA), o giro do cíngulo anterior (GCA), o SNA e o sistema nervoso somático-sensorial estão se desenvolvendo, e a micção torna-se voluntária, contínua e passível de ser interrompida (4,34). Groat et al demonstraram que essa maturidade cerebral pós-natal acontece em 3 diferentes níveis: 1) alteração na propriedade do músculo detrusor; 2) mudança na inervação periférica da bexiga; 3) alterações no circuito sináptico. Tais mudanças acarretam uma diminuição na comunicação intercelular, promovendo uma redução na atividade espontânea e fazendo com que a capacidade de armazenamento da bexiga aumente (35,36). O desenvolvimento do córtex pré-frontal (CPF) faz com que haja um

controle *top-down* sobre vias aferentes mais primitivas do cérebro, como os sistemas límbico e paralímbico.

O processo cerebral de armazenamento da urina envolve áreas como a substância cinzenta periaquedutal, giro do cíngulo anterior, a ponte, o tálamo, o putâmen e o cerebelo. Estes se comunicam para gerar informação para o CPF. As estruturas pontinas que se destacam no controle miccional são o centro pontino da micção, o centro pontino da continência (CPC) e a SCPA. A estimulação do CPM ocasiona um relaxamento do esfíncter uretral e uma contração da musculatura detrusora, permitindo assim a micção. O CPM é um núcleo pré-motor que tem a função de iniciar (neurônio pré-ganglionar parassimpático) e de modular a micção (relaxando o esfíncter uretral). A SCPA também exerce um papel muito importante na fisiologia da micção. Ela é responsável por receber informações aferentes da bexiga e está envolvida na inibição do CPM via GABAérgica (28,37,38). O sistema límbico está intimamente relacionado com a neurofisiologia da micção através do GCA. A ativação do GCA pode ser detectada, ao longo do processo cognitivo, no momento da percepção da repleção vesical assim como no da tomada de decisão sobre o melhor momento para o esvaziamento vesical. O CPF é o centro efetor onde é feita a integração das informações autonômicas reflexas com o contexto psicossocial, permitindo que seja dado o comando de armazenamento ou de esvaziamento vesical.

3.3 Taxa de variação da frequência cardíaca (TVC)

O sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha importante papel na regulação da micção. A análise da variação da frequência cardíaca é um dos métodos disponíveis para avaliação não invasiva desses impulsos autonômicos promovidos pelo SNA. A TVC descreve as oscilações no intervalo entre os batimentos cardíacos (R-R) consecutivos e sabe-se que essa variação R-R depende dos moduladores biológicos relativos às atividades simpática e parassimpática(39,40).

A TVC foi apresentada pela primeira vez como um fator de relevância clínica em 1965 pelos pesquisadores Hon & Lee, em um trabalho de monitorização fetal em que foi demonstrado que a alteração observada entre os batimentos cardíacos ocorria antes da detecção da alteração cardíaca (41,42) Após essa primeira produção, inúmeros trabalhos já foram realizados nas mais diversas áreas utilizando a variação cardíaca como metodologia. O tônus autonômico

pode ser avaliado durante curtos períodos de monitorização entre 60 segundos e 30 minutos, ou ainda por períodos prolongados, como no eletrocardiograma de longa duração (Holter de 24 horas). Tal medição pode ser feita por eletrocardiograma ou ainda por meio de uma ferramenta mais portátil e mais prática, como os cardiofrequencímetros (11,40). Quanto maior a variação R-R, melhor a condição clínica do paciente, pois isso significa que há maior capacidade adaptativa e o mecanismo autonômico é eficiente (11,39,43).

Os índices para análise da TVC podem ser obtidos pelo domínio do tempo ou pelo domínio da frequência.

3.3.1 Análise pelo domínio do tempo

Para a análise da TVC no domínio do tempo é realizada uma medição de cada intervalo R-R (batimentos sinusais) durante um determinado período de tempo expresso em milissegundos. A partir da medida deste intervalo R-R é calculado alguns índices estatísticos como(11,39,40,42,44):

- a) R-R mean (média RR): média de variação dos batimentos sinusais. Indica variabilidade dos batimentos cardíacos. Expresso em milissegundos (ms). Uma maior variação RR está relacionada com maior TVC e, assim, a uma maior adaptabilidade do indivíduo.
- b) H-R mean (média da FC): média da frequência cardíaca no período de análise. Expresso em batimentos por minuto (bpm). Uma maior variação FC está relacionada com maior TVC e, assim, a uma maior adaptabilidade do indivíduo.
- c) SDNN (*Standard Deviation of all normal-to-normal*): corresponde ao desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo. Reflete o total de variabilidade R-R durante o período de gravação. Sofre influência dos batimentos ectópicos. Expresso em milissegundos (ms).
- d) rMSSD (*Square root of the mean of the sum of the square differences between successive NN intervals*): corresponde a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes em um intervalo de tempo. Obtém a diferença entre os intervalos sucessivos tendo o objetivo de detectar oscilações de alta frequência (HF) e, assim, avaliar a atividade parassimpática. Expresso em milissegundos (ms).

- e) pNN50 (*numbers of pair of adjacent NN intervals with the difference > 50ms*): corresponde a percentual de intervalos de RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms. Reflete também a variação de alta frequência (HF) e, por isso, está relacionado à atividade parassimpática.

3.3.2 Análise do domínio da frequência

A análise no domínio da frequência faz uma estratificação do total da variabilidade do sinal e o diferencia de acordo com a banda de frequência encontrada (11,39,40,42,44).

- a) *High Frequency* (HF): componente de alta frequência (HF), de variação entre 0,15 e 0,4 Hz, que reflete a atividade parassimpática. Pode ser expresso em Hertz (Hz), Power (ms^2) ou Normalized units (nu), sendo que os de aplicabilidade clínica são: Power e o Normalized units.
- b) *Low Frequency* (LF): componente de baixa frequência (LF), de variação entre 0,04 e 0,15 Hz, que reflete, predominantemente, a atividade simpática. Pode ser expresso em Hertz (Hz), Power (ms^2) ou Normalized units (nu), sendo que os de aplicabilidade clínica são: Power e o Normalized units.
- c) *Very Low Frequency* (VLF): componente de muito baixa frequência (VLF), de variação entre 0,015 e 0,04 Hz, que é mediado pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- d) *Ratio LF/HF* (razão LF/HF): reflete alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático. Assim, a relação $\text{LF/HF} > 1$ indica predominância de ação simpática.

A TVC tem sido amplamente estudada como forma de auxiliar no entendimento da fisiopatologia da micção. Vários trabalhos já foram realizados em pacientes com alteração miccional, como BH, incontinência urinária de esforço, enurese noturna monossintomática. Os trabalhos não conseguem obter uniformidade nos resultados. Alguns trabalhos demonstram que há alteração miccional devido à predominância da função parassimpática, enquanto outros trabalhos demonstram predomínio da função simpática.

3.4 Integração da comunicação entre sistema cardiovascular, sistema nervoso autônomo e enchimento vesical

Os barorreceptores são sensores de pressão, localizados nas paredes do seio carotídeo e do arco aórtico. Os barorreceptores do seio carotídeo são reativos aos aumentos ou diminuições da pressão arterial, enquanto os barorreceptores do arco aórtico são principalmente sensíveis aos aumentos da pressão arterial (45). Eles funcionam como mecanorreceptores, que percebem a variação da pressão arterial por meio do estiramento e transmitem tais informações aos centros vasomotores cardiovasculares no tronco encefálico.

As informações captadas pelos barorreceptores do seio carotídeo são transportadas para o tronco encefálico pelo nervo do seio carotídeo (ramo do nervo glossofaríngeo), e as informações oriundas do arco aórtico são transportadas pelo nervo vago. Estas informações são integradas no bulbo e no núcleo do trato solitário. O núcleo do trato solitário tem conexão com a região rostral ventrolateral do bulbo raquidiano, modulando seu funcionamento (46). O estímulo eferente parassimpático exercerá a diminuição da frequência cardíaca enquanto o fluxo simpático exercerá: 1) efeito sobre o nodo sinoatrial: aumentando a frequência cardíaca; 2) efeito sobre o músculo cardíaco: aumentando a contratilidade e volume sistólico; 3) efeito sobre as arteríolas: produzindo vasoconstrição; 4) efeito sobre as veias: produzindo venoconstrição (45).

A resposta cardíaca ao SNS e SNP difere na taxa de velocidade. A resposta vagal é mais rápida (ativação 0,5 segundos e retorno ao basal em 1 segundo), sendo chamada de *high frequency*, enquanto a resposta simpática é mais lenta (ativação 1-2 segundos, queda inicial em 4 segundos e retorno à linha de base em 20 segundos), sendo denominada de *low frequency* (47).

Durante o enchimento vesical fisiológico é esperado um aumento progressivo da pressão intravesical. Esta informação é enviada pelas fibras sensoriais aferentes da bexiga até o centro suprapontino que processa esse enchimento progressivo até que ele atinja um nível de repleção vesical consciente (32). Assume-se que esse alerta progressivo durante o enchimento vesical gere um estresse que estimula a via eferente simpática (48). Assim, à medida que a bexiga aumenta sua pressão intravesical durante a fase de enchimento, gera um impacto na dinâmica cardiovascular que causa um aumento progressivo da pressão arterial e da

frequência cardíaca (49); e para o esvaziamento vesical nota-se diminuição deste alerta, gerando um predomínio de atividade parassimpática e, por consequência, uma diminuição da frequência cardíaca, dando início ao novo ciclo de enchimento-esvaziamento vesical – resposta viscero-simpática conforme descrito acima na secção de neurofisiologia (32). Esta resposta cardiovascular ao enchimento vesical é mais proeminente, podendo ser até mesmo desproporcional em pacientes com lesões medulares, gerando um impacto importante na homeostase cardiológica nesses pacientes.

4 JUSTIFICATIVA

1. Há apenas um trabalho que avalia a taxa de variação da frequência cardíaca em crianças com *Bladder and Bowel Dysfunction* (BBD) (15);
2. Há apenas um trabalho na literatura que avalia a resposta autonômica em pacientes com disfunção do trato urinário inferior, mas sem utilizar a taxa de variação da frequência cardíaca (50);
3. Não há trabalho na literatura que avalie a resposta autonômica no momento pré-miccional, no momento em que a bexiga está repleta e no momento pós-miccional.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo descritivo e analítico, não intervencional, de corte transversal. A coleta de dados foi realizada de fevereiro de 2017 a janeiro de 2018.

5.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Centro de Distúrbios Miccionais na Infância (CEDIMI), serviço do ADAB (Ambulatório Docente Assistencial de Brotas), localizado na Unidade Acadêmica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, que se encontra no Bairro de Brotas, na cidade de Salvador, Bahia.

O CEDIMI é um centro especializado, multidisciplinar, que realiza o atendimento de pacientes pediátricos com distúrbios miccionais. A equipe é composta de médicos (urologista, coloproctologista e ultrassonografista), fisioterapeutas, enfermeira e psicólogos, além de graduandos dos cursos de Medicina, Fisioterapia e Psicologia. Todos os exames necessários para diagnóstico e acompanhamento destas crianças, assim como todo o material informativo fornecido às crianças, são de propriedade do ADAB e/ou financiados pelas pesquisas que ocorrem no centro.

5.3 População do estudo

A população selecionada para este estudo foi composta de escolares entre 5 e 17 anos de idade, de ambos os sexos. A população-alvo foi de crianças com diagnóstico de bexiga hiperativa que compareceram ao atendimento no CEDIMI. O grupo controle foi de crianças sem sintomas urinários e/ou evacuatorios que compareceram ao atendimento no ambulatório de puericultura da equipe de pediatria desta instituição.

5.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes que apresentavam sintomas urinários como urgência miccional e urgeincontinência.

Além disso, também foram considerados os pacientes que puderam realizar a urofluxometria para avaliação do padrão miccional, que responderam aos questionários pré-estabelecidos para a pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

5.3.2 Critérios de Exclusão

Pacientes que apresentavam alterações neurológicas, cognitivas ou anatômicas do trato urinário inferior, diagnóstico de *diabetes mellitus*, insuficiência renal, hipertensão arterial sistêmica, alterações no funcionamento da tireoide, foram excluídos.

5.4 Coleta de dados

Todos os pacientes passaram inicialmente por uma avaliação com pesquisadora. Essa primeira avaliação era composta de uma anamnese detalhada para afastar histórico de patologias progressivas como alterações anatômicas do trato urinário, como refluxo vesicoureteral, válvula de uretra posterior, ureter ectópico, ureterocele, bexiga neurogênica e distúrbios cognitivos, além de averiguar se os pacientes utilizavam medicações como psicotrópicos ou reguladores do funcionamento da tireoide. Además, todos os pacientes eram submetidos ao exame físico para afastar sinais sugestivos de mielomeningocele, teste de reflexo neurológicos. Todas as perguntas foram direcionadas às crianças, porém os pais estiveram presentes durante toda a consulta e auxiliaram nas respostas em momentos oportunos.

Para a avaliação da história miccional utilizou-se um questionário estruturado sobre sintomas miccionais (ANEXO A). Esse questionário é composto de perguntas sobre a presença de sinais e sintomas como infecção urinária prévia, manobras de contenção (meninas — sentar sobre o calcanhar; meninos — compressão da glândula, cruzamento dos membros inferiores, mover-se nas pontas dos pés, com a finalidade de postergar a micção) e enurese foram analisados.

O questionário *Dysfunctional Voiding Scoring System* (DVSS) (anexo B) foi aplicado. Trata-se de um questionário validado e traduzido para a língua portuguesa que qualifica os sintomas miccionais. O ponto de corte para diagnóstico de DTUI é 6 (seis) para meninas e 9 (nove) para meninos.

Para avaliação da constipação intestinal foi aplicado o questionário Roma III - questionário validado e traduzido para língua portuguesa - (ANEXO C) sendo considerado constipado aquele paciente que apresentava mais de dois critérios positivos.

Além disso, exames complementares como a urofluxometria livre e a ultrassonografia do aparelho urinário com medição de resíduo pós-miccional foram realizados. A urofluxometria livre é um exame não invasivo que consiste na diurese espontânea — sem dispositivos como sonda — em uma balança específica. Meninas sentaram confortavelmente no aparelho de modo que os pés ficaram completamente apoiados no solo ou na escada e a pelve ficou completamente relaxada antes do início da micção, enquanto os meninos urinaram em ortostase ou sentados, como previamente descrito. A urofluxometria só era considerada válida se volume urinado fosse igual ou superior a 50 mL. A partir de então era feita a análise da curva de micção, determinando o fluxo urinário máximo (Q_{max}), o fluxo urinário médio (Q_{med}), o intervalo de tempo do início da micção até o fluxo máximo e o tempo total da micção. A ultrassonografia de aparelho urinário com medição de resíduo pós-miccional foi realizada nas crianças para avaliar sua capacidade vesical, a espessura da musculatura detrusora da bexiga, presença ou não de dilatação ureteral/renal e a capacidade de esvaziamento completo da bexiga.

Uma análise antropométrica também foi realizada. Foram coletados dados de peso e altura das crianças e a partir desses dados foi efetuado o cálculo do índice de massa corporal (IMC). O IMC foi analisado considerando a idade e o sexo da criança, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde.

O estudo da variação da frequência cardíaca foi realizado por meio do uso do cardiófrequencímetro da marca Polar H10 com *Bluetooth*. A escolha do método foi decorrente da boa acurácia constatada em tal equipamento por estudos prévios, além de sua praticidade, uma vez que ele é completamente portátil, não dependendo de fios para registro dos dados (15,35,36). Uma cinta com eletrodo interno foi posicionada no tórax das crianças para captar os impulsos elétricos do coração, que então eram transmitidos via *Bluetooth* para o aplicativo HRV (*download* gratuito pela *AppStore*). Esses dados foram então encaminhados para instituição parceira localizada na Universidade de Yale nos Estados Unidos para análise cega pelo Professor Dr. Israel Franco. Os dados foram então analisados pelo *software* Kubios HRV 2.2 e informações de flutuações de ciclo a ciclo durante o período de registro eram fornecidas.

Os dados fornecidos foram divididos em métodos lineares no domínio do tempo e no domínio da frequência.

- 1) Método linear – domínio do tempo
 - a) SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos (ms);
 - b) rMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms;
 - c) pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferenças de duração maior que 50ms.

- 2) Método linear – domínio da frequência
 - a) Componente de alta frequência (*High Frequency* — HF): variação entre 0,15 e 0,4 Hz que corresponde à modulação respiratória e é um indicador de função parassimpática (atuação vagal);
 - b) Componente de baixa frequência (*Low Frequency* — LF): variação entre 0,04 a 0,15 Hz que decorre da ação conjunta de componente vagal e simpática com predominância simpática;
 - c) Relação LF/HF: reflete alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático. Relação $LF/HF \geq 1$ indica predominância simpática.

5.5 Procedimento

A aposição do cardiofrequencímetro às crianças foi realizada exclusivamente por uma única médica (pesquisadora). Todas as crianças e seus responsáveis foram orientadas (os) quanto às fases de coleta assim como orientadas (os) a beber água para que tivessem desejo miccional fisiológico sem que houvesse a necessidade de enchimento vesical via sonda uretral. O procedimento de gravação dos dados foi dividido em 4 etapas:

1ª etapa: posicionamento da cinta do cardiofrequencímetro no tórax e configuração com aplicativo HRV+. A criança era convidada a se sentar de modo confortável por um período de cinco minutos antes do início da coleta de dados. As crianças eram encaminhadas para o esvaziamento vesical antes de iniciar a coleta da primeira etapa. Assim com a criança sem desejo miccional era iniciado a medida da frequência cardíaca pelo período de um minuto;

2ª etapa: posicionamento da cinta do cardiofrequencímetro no tórax e configuração com aplicativo HRV+. Criança com desejo miccional presente. Medida da frequência cardíaca pelo período de um minuto;

3ª etapa: posicionamento da cinta do cardiofrequencímetro no tórax e configuração com aplicativo HRV+. Após micção espontânea a criança era convidada a se sentar de modo confortável pelo período de cinco minutos antes do início da coleta de dados. Medida da frequência cardíaca pelo período de um minuto;

4ª etapa: todos os dados coletados eram encaminhados por e-mail — sem identificação do grupo pertencente — para a Universidade de Yale para análise dos dados numéricos gravados no aplicativo.

O período de gravação dos dados foi de um minuto no período pré-miccional, em que a criança estava de bexiga vazia (momento pré-miccional), um minuto na fase de repleção vesical, em que a criança manifestava desejo miccional (momento de bexiga repleta), e um minuto na fase pós-miccional (momento pós-miccional).

5.6 Cálculo amostral

Tendo em vista que, até o presente momento, não existe relato de estudo prévio que tenha analisado a variação da frequência cardíaca, a partir do uso do cardiofrequencímetro, em crianças e adolescentes nos três momentos da fisiologia vesical, propôs-se que o cálculo amostral considerasse estudos com uso da variação da frequência cardíaca em outras situações.

Fazeli et al. realizaram um estudo em que foi analisada a variação da frequência cardíaca em 40 crianças com DTUI e 19 crianças no grupo controle. Neste estudo foi observada maior variação cardíaca no grupo controle (15). Para o presente trabalho um total de 40 crianças no grupo com disfunção miccional e 20 crianças no grupo controle foi esperado.

As variáveis preditoras avaliadas foram RR médio, FC média, SDNN, rMSSD, pNN50, RR index, *Peak* LF (Hz), *LF Normalized Units*(nu), *LF Power* (ms²), *Peak* HF (Hz), *HF Normalized Units* (nu), *HF Power* (ms²), LF/HF. Os dados foram analisados em dois momentos: 1) intragrupo considerando a evolução durante o ciclo da micção e 2) intergrupo em cada fase da micção.

6 ESTATÍSTICA

6.1 Hipótese científica

Pacientes com BH apresentam desregulação autonômica durante o processo de micção.

6.2 Hipótese Estatística

Hipótese nula: A taxa de variação da frequência cardíaca em pacientes com BH não é diferente da encontrada em pacientes no grupo controle.

Hipótese alternativa: A taxa de variação da frequência cardíaca em pacientes com BH é diferente da encontrada em pacientes no grupo controle.

6.3 Análise estatística

Para análise de dados foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows* versão 22.0. Para testar a normalidade das variáveis foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis descritivas avaliadas como paramétricas foram utilizados média e desvio padrão e para as variáveis descritivas avaliadas como não paramétricas foram utilizados mediana e intervalo interquartil. A análise da taxa de variação cardíaca foi realizada na análise intragrupo pelos testes ANOVA (paramétricos) e Teste Friedman (não paramétrico) e na análise intergrupo pelos Teste T Student (paramétricos) e Teste de Mann-Whitney (não paramétrico). A significância estatística foi considerada quando o valor de p foi menor que 0,05.

6.4 Aspectos éticos

O estudo está de acordo com as diretrizes e normas da Resolução nº 466/12 da Conep, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos, e foi aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública sob o CAAE 59545316.7.0000.5544 (ANEXO F).

Todos os responsáveis legais pela criança foram informados dos métodos e dos objetivos da pesquisa. Foi esclarecido que a pesquisa não oferecia risco à saúde e integridade da criança por não se tratar de uma intervenção, uma vez que os exames realizados (uso do cardiófrequencímetro, urofluxometria, ultrassonografia) são exames não invasivos. Também foi assegurado que as crianças tinham liberdade para recusar participar da entrevista, da coleta dos questionários e da realização dos exames sem que isso causasse qualquer prejuízo ou constrangimento para o tratamento e acompanhamento destas no ambulatório do CEDIMI. Todos os responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO D). As crianças participantes da pesquisa também receberam explicações sobre a pesquisa e sobre todos os procedimentos que seriam realizados, além de serem informadas do direito de se recusarem de participar a qualquer tempo através do termo de assentimento (ANEXO E).

Reforço que o questionário estruturado, o questionário DVSS, o questionário ROMA III, a urofluxometria e a ultrassonografia do aparelho urinário com medição de resíduo pós-miccional já fazem parte do protocolo de atendimento e tratamento para crianças com DTUI no CEDIMI independentemente da participação nesta pesquisa, e que esses procedimentos não causam prejuízo físico, emocional ou financeiro aos participantes e seus responsáveis.

7 RESULTADOS

Neste trabalho foram analisados 61 pacientes, sendo 41 diagnosticados como pacientes com bexiga hiperativa (BH) e 20 pacientes do grupo controle. O diagnóstico de BH deu-se pela presença da urgência miccional e/ou urgeincontinência identificada através do DVSS — seguindo critério diagnóstico da ICCS.

Ao analisarmos as variáveis demográficas, verificamos que no grupo BH 23 eram do sexo feminino e tinham uma idade média de 9,54 anos (5-15 anos); já no grupo controle, 8 eram do sexo feminino e apresentavam idade média de 9,95 anos (6-17 anos), não havendo diferença estatística entre os grupos quanto às análises por sexo e idade ($p=0,24$ e $p=0,64$, respectivamente). Na análise do IMC tivemos 2 pacientes com baixo peso, 10 eutróficos, 9 com sobrepeso e 9 obesos no grupo BH x 1 com baixo peso, 14 eutróficos e 4 obesos no grupo controle ($p=0,01$). (Tabela 1)

Tabela 1 - Características clínicas da população estudada

Dados	Bexiga Hiperativa	Controle	p
Idade (anos)	9,54 (5-15)	9,95 (6-17)	0,24 ^a
Sexo	23 Feminino	8 Feminino	0,64 ^a
Índice Massa Corporal (IMC)			
baixo peso	2	1	0,01 ^a
eutrófico	10	14	
sobrepeso	9	0	
obeso	9	4	
DVSS	9,59 (8,14-11,03)	0	0,00 ^a

^a Análise Qui-quadrado

Analisamos os dados do questionário DVSS e do questionário ROMA III. A média da pontuação do questionário DVSS do grupo BH foi de 9,59 (IC 95% 8,14-11,03) x Grupo controle com média de 0 (IC 95% 0-0) com $p=0,000$. O questionário Roma III deixou claro que o grupo BH apresenta mais queixas relacionadas a constipação intestinal quando comparado com o grupo controle, conforme mostrado na Tabela 2:

Tabela 2 - Correlação da constipação intestinal (Roma III) com pacientes do grupo BH e pacientes do grupo controle

Critério ROMA III		Grupo BH	Grupo Controle	p
A) Esforço evacuatório	0	17	15	0.005 ^a
	1	4	5	
	2	2	0	
	3	6	0	
	4	12	0	
B) Fezes endurecidas	0	18	17	0.009 ^a
	1	4	3	
	2	2	0	
	3	8	0	
	4	9	0	
C) Sensação de evacuação incompleta	0	26	20	0.04 ^a
	1	5	0	
	2	3	0	
	3	3	0	
	4	4	0	
D) Sensação de Obstrução/Bloqueio anal	0	32	20	0.16 ^a
	1	3	0	
	2	3	0	
	3	0	0	
	4	3	0	
E) Manobra manual de evacuação	0	39	20	0.31 ^a
	1	2	0	
	2	0	0	
	3	0	0	
	4	0	0	
F) Número de evacuações	0-3	12	1	p= 0.04 ^a
	>4	29	19	

a. Análise Qui-Quadrado. BH: bexiga hiperativa.

Na urofluxometria foi observado um maior fluxo urinário médio (Qmed) no grupo controle, de 11,46 (IC 95% 8,02-14,89), quando comparado com 6,70 no grupo BH (IC 95% 5,16-

8,24), com $p=0,02$. Notou-se ainda um menor intervalo entre o início do fluxo e o pico máximo da micção no grupo controle (6,58 x 8,22ms; $p=0,02$). Não foi observada diferença no tipo da curva, no volume urinado, no fluxo máximo (Q_{max}) e na duração da micção (Tabela 3):

Tabela 3 - Características da urofluxometria

Parâmetros	Grupo		p
	BH	Controle	
Curva			
Sino	37	20	0.14 ^a
Torre	4		
Volume urinado	146.35 (116.47-176.22)	181.97 (130.04-233.90)	0.31 ^a
Q_{max}	15.48 (13.00-17.97)	22.67 (15.52-29.82)	0.16 ^a
Q_{med}	6.70 (5.16-8.24)	11.46 (8.02-14.89)	0.02 ^a
Intervalo do início da micção até Q_{max}	8.22 (7.00-9.44)	6.58 (4.95-8.21)	0.02 ^a
Duração	20.10 (17.37-19.50)	16.26 (13.02-19.50)	0.39 ^a

^aAnálise Qui-quadrado.

A análise da taxa de variação cardíaca foi realizada tanto intragrupo quanto intergrupo. Na análise intragrupo, cada variável foi estudada durante a progressão dos três momentos da dinâmica da micção, enquanto na análise intergrupo foi feita uma comparação entre o grupo BH e o grupo controle em cada fase separada do enchimento/esvaziamento vesical.

Na análise intragrupo, durante a observação do domínio do tempo notou-se que a frequência cardíaca (FC) média é maior no grupo controle no momento pré-miccional ($p=0,02$). Na avaliação do domínio da frequência notou-se que LF (nu) obteve um maior *score* no momento pré-miccional quando comparada com os momentos de bexiga repleta e pós-miccional ($p=0,01$) no grupo controle. A razão LF/HF nos pacientes do grupo controle também foi maior no momento pré-miccional quando comparada com os momentos de bexiga repleta e pós-miccional ($p=0,05$). Esses dados sugerem uma maior atividade simpática no momento pré-miccional, estando de acordo com a fisiologia da micção esperada para esse cenário. Notou-se

uma tendência ao aumento da razão LF/HF no momento de bexiga repleta no grupo BH, porém a variável não alcançou relevância estatística (Tabela 4):

Tabela 4 - Taxa de variação da frequência cardíaca (TVC) nos pacientes do grupo bexiga hiperativa (BH) e pacientes do grupo controle nos 3 momentos da micção: análise intragrupo

Parâmetro	Grupo	Fisiologia da micção			p
		Pré-Miccional	Bexiga repleta	Pós-miccional	
RR médio (ms)	BH	681.7 ± 127.2	679.3 ± 125.4	696.1 ± 117.0	0.46 ¹
	Controle	676.7 ± 144.7	714.0 ± 160.7	699.4 ± 138.9	0.09 ¹
FC média(bpm)	BH	91.8 ± 16.0	92.6 ± 16.6	89.7 ± 14.2	0.26 ¹
	Controle	92.7 ± 17.1	87.8 ± 16.0	89.4 ± 15.2	0.02 ¹
SDNN (ms)	BH	71.06 (38.8-89.6)	78.4 (44.3-81.6)	81.0 (42.5-83.9)	0.18 ²
	Controle	57.9 (32.8 -92.6)	53.9 (33.2-69.4)	72.5 (36.8-73.0)	0.84 ²
pNN50 (%)	BH	29.7 (9.2-50.8)	31.5 (12.7-53.3)	32.0 (13.9-50.5)	0.53 ²
	Controle	23.22 (2.50-41.55)	27.65 (7.72-46.75)	28.10 (5.97-46.80)	0.10 ²
LF Peak (Hz)	BH	0.086 (0.049-0.110)	0.082 (0.043-0.116)	0.078 (0.043-0.11)	0.66 ²
	Controle	0.084 (0.044-0.10)8	0.083 (0.047-0.112)	0.096 (0.054-0.147)	0.69 ²
LF (nu)	BH	50.56 (34.80-61.70)	51.69 (32.50-71.90)	49.04 (35.27-68.82)	0.35 ²
	Controle	56.45 (43.30-79.90)	43.97 (30.30-55.62)	52.48 (40.70-63.17)	0.01 ²
LF Power (ms ²)	BH	4093 (268-2692)	10991 (437-1858)	3148 (314-2435)	0.58 ²
	Controle	1579 (332-1545)	1109 (363-1195)	2788 (255-1529)	0.67 ²
HF Peak (Hz)	BH	0.252 (0.167-0.344)	0.242 (0.169-0.324)	0.0.256 (0.170-0.336)	0.76 ²
	Controle	0.253 (0.152-0.369)	0.268 (0.161-0.346)	0.0.239 (0.152-0.358)	0.69 ²
HF (nu)	BH	49.12 (38.30-65.10)	50.70 (31.10-64.10)	48.03 (27.95-67.40)	0.35 ²
	Controle	43.20 (38.90-56.60)	62.02 (36.40-60.92)	51.18 (34.95-65.52)	0.09 ²
HF Power (ms ²)	BH	3760 (285-2173)	2942 (398-2418)	4197 (417-1787)	0.90 ²
	Controle	1593 (149-2733)	1026 (294-1568)	1566 (257-1310)	0.25 ²
LF/HF ratio	BH	1.766 (0.550-1.624)	2.276 (0.482-2.572)	1.787 (0.551-2.213)	0.35 ²
	Controle	2.057 (0.765-2.453)	1.612 (0.512-1.909)	1.520 (0.690-1.733)	0.05 ²

¹ Análise de Variância (ANOVA); ² Teste de Friedman.

Em razão do maior número de pacientes obesos e constipados no grupo BH em comparação ao grupo controle, fizemos uma análise adicional para avaliar se essas características eram possíveis fatores de confundimento. Ao analisar separadamente os pacientes com IMC eutrófico, identificamos uma significância estatística na Média do RR ($p=0,02$) e Média FC ($p=0,002$) no grupo controle. Quando analisamos apenas os pacientes com obesidade, conseguimos identificar uma maior atividade parassimpática no momento pós-miccional no grupo controle — HF Power (ms^2) $p=0,03$. Quando analisamos apenas pacientes constipados, não obtivemos relevância estatística em nenhum dado (APÊNDICE 1).

Na avaliação intergrupo verificamos que no momento pós-miccional o *Peak* LF (Hz) foi estatisticamente diferente entre os grupos BH e controle ($0,075 \times 0,096$; $p=0,03$), porém o mesmo não se repetiu na análise do LF (nu) e LF *Power* (ms^2), que representam dados com relevância clínica com $p=0,48$ e $p=0,49$, respectivamente. Assim, devemos ser mais conservadores e não sugerir a predominância de atividade simpática nesse cenário. Não identificamos nenhum outro dado com relevância estatística na análise intergrupo (Tabela 5):

Tabela 5 - Análise da variação da frequência cardíaca entre grupo BH e grupo controle nos 3 diferentes momentos da micção: análise intergrupo

Momento da micção	Parâmetro analisado	Grupo BH (n=41)	Grupo Controle (n=20)	valor p
Pré-miccional	RR médio (ms)	681.7 ± 127.2	676.7 ± 144.7	0.87 ^a
	Média FC (bpm)	91.8 ± 16.0	92.7 ± 17.1	0.83 ^a
	SDNN (ms)	70.3 (39.4-88k.4)	57.9 (32.8-92.6)	0.35 ^b
	pNN50 (%)	29.7 (9.55-50.3)	23.2 (2.5-82.0)	0.23 ^b
	LF Peak (Hz)	0.086 (0.051-0.112)	0.084 (0.044-0.108)	0.80 ^b
	LF (nu)	50.94 (36.70-61.70)	56.45 (43.30-70.90)	0.25 ^b
	LF Power (ms^2)	3981 (287-2506)	1579 (332-1545)	0.29 ^b
	HF Peak (Hz)	0.253 (0.168-0.343)	0.253 (0.152--.369)	0.80 ^b
	HF (nu)	48.76 (38.30-63.12)	43.20 (28.90-56.60)	0.24 ^b
	HF Power (ms^2)	3653 (304-2078)	1593 (149-2733)	0.24 ^b
	LF/HF	1.759 (0.597-2.648)	2.057 (0.765-2.453)	0.26 ^b
Bexiga repleta	RR médio (ms)	679.3 ± 125.4	714.0 ± 160.6	0.36 ^a
	Média FC (bpm)	92.6 ± 16.6	87.8 ± 16.0	0.29 ^a
	SDNN (ms)	77.98 (45.3-81.5)	53.9 (33.2-69.4)	0.23 ^b
	pNN50 (%)	32.2 (14.3-54.4)	27.6 (7.72-46.7)	0.54 ^b
	LF Peak (Hz)	0.081 (0.043-0.113)	0.083 (0.047-0.112)	0.79 ^b
	LF (nu)	51.32 (32.50-71.80)	43.97 (30.30-55.62)	0.25 ^b
	LF Power (ms^2)	10728 (440-1857)	1109 (363-1195)	0.17 ^b
	HF Peak (Hz)	43.97 (30.30 -55.62)	51.18 (34.95-65.52)	0.57 ^b
	HF (nu)	43.97 (30.30 -55.62)	51.18 (34.95-65.52)	0.57 ^b
	HF Power (ms^2)	2898 (413-2399)	1026 (294-1568)	0.29 ^b

Tabela 5 - Análise da variação da frequência cardíaca entre grupo BH e grupo controle nos 3 diferentes momentos da micção: análise intergrupo (Continuação)

Momento da micção	Parâmetro analisado	Grupo BH (n=41)	Grupo Controle (n=20)	valor p
	LF/HF	2.233 (0.482-2.563)	1.611 (0.512-1.909)	0.57 ^b
	RR médio (ms)	696.1 ± 117.0	699.4 ± 138.9	0.92 ^a
	Média FC (bpm)	89.7 ± 14.2	89.4 ± 15.2	0.94 ^a
	SDNN (ms)	79.71 (42.2-85.9)	72.5 (36.8-73.0)	0.31 ^b
	pNN50 (%)	31.4 (13.8-48.8)	28.1 (5.97-46.8)	0.60 ^b
	LF Peak (Hz)	0.075 (0.043-0.111)	0.096 (0.054-0.147)	0.03^b
Pós-miccional	LF (nu)	48.99 (35.25-69.05)	52.48 (40.70-63.17)	0.48 ^b
	LF Power (ms ²)	3049 (295-2436)	2788 (255-1529)	0.49 ^b
	HF Peak (Hz)	0.256 (0.177-0.337)	0.239 (0.152-0.358)	0.37 ^b
	HF (nu)	50.75 (30.90-64.30)	62.02 (36.40-60.92)	0.69 ^b
	HF Power (ms ²)	3955 (410-1471)	1566 (257-1310)	0.24 ^b
	LF/HF	1.763 (0.549-2.235)	1.520 (0.690-1.733)	0.47 ^b

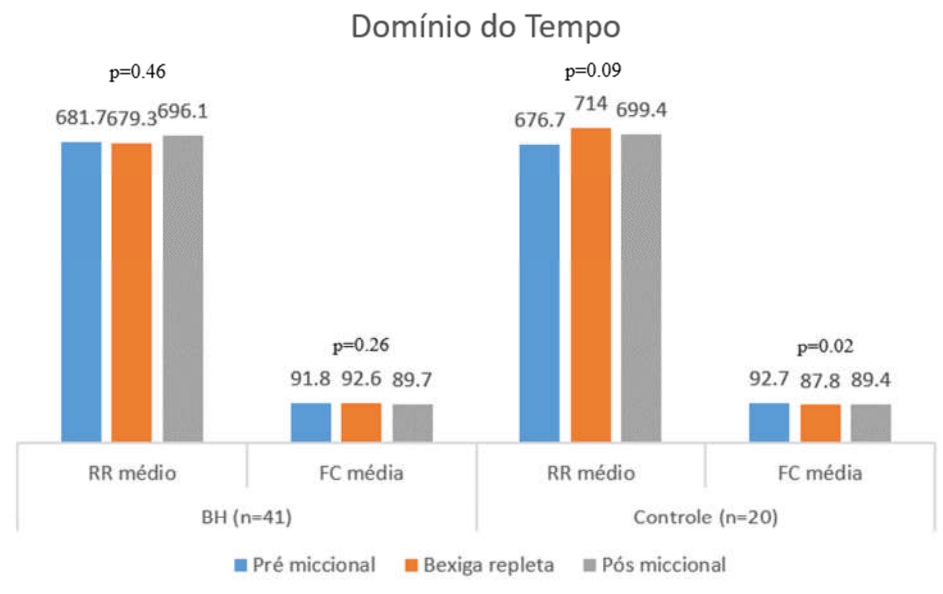
BH: bexiga hiperativa. ^a Teste t de Student; ^b Teste U de Mann-Whitney.

8 DISCUSSÃO

Embora seja um processo aparentemente simples, a micção envolve uma rede de interações complexas entre o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico. Alguns estudos já tentaram demonstrar que alterações autonômicas são capazes de alterar o ciclo de funcionamento da bexiga. O presente estudo dividiu essa análise em três momentos fisiológicos diferentes da micção — momento pré-miccional, momento de bexiga repleta e momento pós-miccional.

Durante o processo de enchimento da bexiga, espera-se que haja uma predominância da atividade simpática, levando ao relaxamento do músculo detrusor e à contração do colo da bexiga, enquanto na fase de esvaziamento da bexiga espera-se uma predominância da atividade parassimpática, promovendo a contração da musculatura detrusora e o relaxamento do esfíncter uretral.

A análise intragrupo revelou que houve uma queda na frequência cardíaca na fase de repleção vesical. Essa redução foi precedida e seguida por aumentos subsequentes na frequência cardíaca, caracterizando uma resposta fisiológica normal (Gráfico 1). Durante o esvaziamento da bexiga — momento de preparação para a bexiga acomodar a urina — temos o predomínio do reflexo simpático, ao passo que a redução da frequência cardíaca no momento anterior à micção indicaria uma predominância da ativação parassimpática, preparando a bexiga para o esvaziamento nos pacientes de controle (11,12). Espera-se que indivíduos saudáveis tenham uma melhor capacidade de adaptação a diferentes situações, o que é demonstrado pela maior oscilação da frequência cardíaca (11,13). No grupo BH, não observamos essas mudanças, exceto pelo aumento da frequência cardíaca no momento de bexiga repleta — o que indicaria maior atividade simpática. Tal dado, infelizmente, não alcançou relevância estatística, mas esse aumento está em consonância com o que é visto nos estudos de neuroimagem de pacientes com urgência, nos quais é notada ativação acentuada do GCA, que é um centro de ativação simpática no cérebro. A ausência dessas oscilações no grupo BH pode refletir desregulação autonômica já em uma fase inicial do enchimento da bexiga.

Gráfico 1 - Variação domínio do tempo na análise intragrupo

Examinando os dados do domínio da frequência, vemos que HF (nu) aumenta ($p = 0,09$) e LF (nu) diminui ($p = 0,01$) no momento anterior à micção, o que é consistente com a descoberta no domínio do tempo e indicativa de atividade parassimpática predominante nesta fase (Gráfico 2). É digno de nota que no grupo BH há pouca ou nenhuma alteração na atividade de HF ou de LF neste momento. Essa falta de resposta fisiológica pode ser explicada por um estado de ativação constante do sistema simpático com uma resposta subsequente ao enchimento da bexiga ou por uma falta de resposta à sinalização enviada. É provável que a primeira hipótese seja apoiada por nossas descobertas, mas serão necessários mais trabalhos sobre esse assunto.

Gráfico 2 - Variação domínio da frequência na análise intragrupo**Domínio da Frequência**

	Pré miccional	Bexiga repleta	Pós miccional	
BH LF (nu)	50.56	51.69	49.04	p=0.35
BH HF (nu)	49.12	50.7	48.03	p=0.35
BH LF/HF	1.766	2.276	1.787	p=0.35
CONTROLE LF (nu)	56.45	43.97	52.48	p=0.01
CONTROLE HF (nu)	43.2	62.02	51.18	p=0.09
CONTROLE LF/HF	2.057	1.612	1.52	p=0.05

— BH LF (nu) — BH HF (nu) — BH LF/HF
— CONTROLE LF (nu) — CONTROLE HF (nu) — CONTROLE LF/HF

Avaliando os dados da urofluxometria, todos os pacientes urinaram um volume igual ou superior a 50 mL, conforme preconizado para a população pediátrica. Identificamos que não houve diferença no tipo de curva, no volume urinado, no fluxo urinário máximo (Q_{max}) e nem na duração total do ato miccional entre os dois grupos. Surpreendentemente, o grupo BH apresentou um maior intervalo entre o início da micção – fluxo urinário máximo (p=0,02) e um menor fluxo médio (p=0,02). Era esperado que pacientes do grupo de BH apresentassem menor volume urinário assim como um menor intervalo entre o início da micção e o fluxo máximo devido ao quadro de urgência miccional. Supõe-se que paciente com grupo BH possa apresentar incoordenação miccional inicial podendo gerar as alterações encontradas, porém, novos estudos são importantes como meio de avaliar se tal achado se repete em uma população maior de pacientes pediátricos com bexiga hiperativa.

Este estudo ajuda a elucidar e corroborar nossa compreensão da neurofisiologia da micção normal nos pacientes de controle. Nossas descobertas estão alinhadas com o que seria esperado e com o que sabemos dos princípios de micção. Os achados no grupo BH parecem ter um padrão de TVC diferente dos controles e sugerem uma perda de variação nesses padrões, o que indicaria falta de detecção e/ou sinalização ou, mais plausivelmente, um desequilíbrio no sistema simpático/parassimpático.

Pacientes com BH são mais propensos a constipar em comparação com o grupo controle e também são mais propensos ao sobrepeso ou obesidade. Esses achados confirmam dados publicados na literatura, que relataram uma associação entre a presença de sintomas urinários — sendo a urgência urinária um desses sintomas — e a presença de obesidade e anormalidades do trato gastrointestinal (1,6,14,15). A incidência de BH é maior em crianças obesas em comparação com crianças de peso normal devido, provavelmente, à desinibição do lobo frontal, resultando em alterações tanto no comportamento alimentar quanto no controle da micção (15–17). Com relação à constipação, a correlação entre sintomas intestinais e padrões urinários, referidos como *Bladder and Bowel Dysfunction* (BBD), já está bem estabelecida. O controle do intestino é feito pela função autonômica e a constipação está associada ao aumento do tônus simpático. Crianças com BH têm três vezes mais chances de constipação do que crianças sem urgência urinária (6,18,19). Sabe-se que as funções intestinais e vesicais são controladas pela região supraespinal e parece existir um *crossstalk* entre o trato urinário inferior e o reto (10,23,51–53). Além deste fenômeno de *crossstalk*, é possível que as múltiplas contrações do esfíncter uretral externo - para prevenir a perda urinária - acarretem contração do esfíncter retal, gerando um *feedback* negativo no trânsito retal (10,23). Veiga et al propuseram uma elucidação com bom racional teórico: crianças que problemas na coordenação do assoalho pélvico durante a micção também devem apresentar alteração na função evacuatória (6). Outro mecanismo presente em pacientes constipados é a manutenção do bolo fecal no reto fazendo uma compressão externa na bexiga (23,33,34,54,55). Portanto, uma interrupção no equilíbrio simpático/parassimpático observada na BH pode levar ao efeito comum da constipação observado nesse grupo de pacientes.

9 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVA DO ESTUDO

Com relação às limitações do presente estudo, a duração do monitoramento da frequência cardíaca foi muito curta para coletar dados adequados da TVC; além disso, coletas com tempo mais prolongado teriam sido mais benéficas para permitir que as flutuações da frequência cardíaca fossem minimizadas. Definimos um período mais curto devido à dificuldade em solicitar a postergação/retenção urinária no paciente com bexiga hiperativa, principalmente, considerando que esse comando seria dado para a população pediátrica. Com o intuito de minimizar o risco de incontinência urinária e aumentar os níveis de estresse dos pacientes, o que poderia confundir os dados da TVC, utilizamos o período de gravação de um minuto, uma vez que gravações por períodos ultracurtos já foram descritas como viáveis em estudos de fisiologia cardiológica. É possível que, se tivéssemos exposto os pacientes, especialmente o grupo BH, a um período de coleta mais longo, poderíamos ter observado efeito reverso em comparação ao observado no grupo controle, que é um aumento na FC e uma predominância da LF e diminuição da HF. Iniciamos a coleta de dados em pacientes com BH por um período de cinco minutos em dois momentos diferentes: 1) momento pré-repleção vesical; 2) momento pós-esvaziamento miccional. O momento bexiga repleta não foi considerado, uma vez que tivemos um grande número de perda de pacientes devido aos sintomas de urgência de grande magnitude, e, em alguns casos, de urgeincontinência. Avaliamos 11 pacientes com BH, e, até o presente momento, não identificamos nenhum dado positivo nem no domínio do tempo e nem no domínio da frequência. Outra limitação refere-se ao pequeno número de pacientes, tanto no grupo BH quanto no grupo controle; no entanto, o tamanho da amostra foi semelhante aos estudos anteriores. Por exemplo, Fazeli et al., avaliaram 40 crianças com BBD e as compararam com 19 pacientes do grupo controle e relataram menor variação da frequência cardíaca em pacientes com BBD (15). Da mesma forma, Demir et al. avaliaram 40 crianças com BH e 28 controles e verificaram maior variação da frequência cardíaca durante a manobra de Valsalva nos participantes do grupo controle; no entanto, a metodologia utilizada não envolveu um monitor de frequência cardíaca (50). Unalak et al. avaliaram 32 crianças enuréticas e 20 pacientes controle e identificaram que crianças enuréticas tem predomínio de atividade parassimpática durante as 24 horas de monitoramento (13). O tamanho da amostra pode ter afetado a capacidade do estudo em detectar diferenças entre algumas variáveis, aumentando a probabilidade de erro do tipo 2. Por fim, como havia mais indivíduos com sobrepeso e constipação no grupo BH, não é possível descartar a possibilidade de que essas variáveis possam ter interferido de alguma forma nos achados.

Almeja-se realizar novas pesquisas com um tempo maior para o registro da atividade cardíaca (5 minutos, por exemplo), assim como o uso do diário miccional para avaliar a dinâmica vesical desses pacientes além de coletar dados de um número maior de pacientes do grupo controle e incluir pacientes com outros sintomas urinários, por exemplo, enurese noturna monossintomática.

Deseja-se ainda, em estudos futuros, avaliar o perfil psicológico desses pacientes na tentativa de correlacionar sintomas como TDAH e TOD e entender suas relações com a DTUI.

10 CONCLUSÕES

A capacidade de adaptação autonômica durante o processo de micção foi melhor no grupo controle quando comparado com o grupo BH uma vez que encontramos melhor variação da frequência cardíaca no primeiro grupo.

Demonstramos um predomínio de atividade simpática durante a fase enchimento vesical apenas no grupo controle.

O grupo BH tem uma amostra maior de crianças com sobrepeso/obesidade quando comparado com o grupo controle. Na avaliação dos pacientes eutróficos, nota-se uma maior taxa de variação da frequência cardíaca e maior variação na média RR no grupo controle.

REFERÊNCIAS

1. Austin PF, Bauer, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Update Report From the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2016;35:471–81.
2. Barroso U, Barroso DV, Jacobino M, Vinhaes AJ, Macedo A, Srougi M. Etiology of urinary tract infection in scholar children. *Int Braz J Urol*. 2003;29(5):450–4.
3. Vaz GT, Vasconcelos MM, Oliveira EA, Ferreira AL, Magalhães PG, Silva FM, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(4):597–603.
4. Feldman AS, Bauer SB. Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(2):139–47.
5. Franco I. Overactive bladder in children. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2016;13(9):520–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2016.152>
6. Veiga ML, Lordêlo P, Farias T, Barroso C, Bonfim J, Barroso U. Constipation in children with isolated overactive bladders. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6 PART A):945–9.
7. Joinson C, Heron J, von Gontard A. Psychological Problems in Children With Daytime Wetting. *Pediatrics* [Internet]. 2006;118(5):1985–93. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-0894>
8. Barroso U, Nova T, Dultra A, Lordelo P, Andrade J, Vinhaes AJ. Comparative analysis of the symptomatology of children with lower urinary tract dysfunction in relation to objective data. *Int Braz J Urol*. 2006;32(1):70–6.
9. Dos Santos J, Lopes RI, Koyle MA. Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 2017;11(1-2S):64. Available from: <http://www.cuaj.ca/index.php/journal/article/view/4411>
10. Leue C, Kruimel J, Vrijens D, Masclee A, Van Os J, Van Koeveringe G. Functional urological disorders: A sensitized defence response in the bladder-gut-brain axis. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2017;14(3):153–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2016.227>.
11. Choi JB, Kim YB, Kim BT, Kim YS. Analysis of heart rate variability in female patients with overactive bladder. *Urology* [Internet]. 2005;65(6):1109–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429505001019>
12. Hubeaux K, Deffieux X, Ismael SS, Raibaut P, Amarenco G. Autonomic Nervous System Activity During Bladder Filling Assessed by Heart Rate Variability Analysis in Women With Idiopathic Overactive Bladder Syndrome or Stress Urinary Incontinence. *J Urol*. 2007;178(6):2483–7.

13. Unalacak M, Aydin M, Ermis B, Ozeren A, Sogut A, Demirel F, et al. Assessment of cardiac autonomic regulation in children with monosymptomatic nocturnal enuresis by analysis of heart rate variability. *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 2004;204(1):63–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329464>
14. Yakinci C, Mungen B, Durmaz Y, Balbay D, Karabiber H. Autonomic nervous system functions in children with nocturnal enuresis. *Brain Dev.* 1997;19(7):485–7.
15. Fazeli MS, Collet J-P, MacNeily AE, Afshar K. Cardiac Autonomic Nervous System Activity in Children with Bladder and Bowel Dysfunction. *J Urol* [Internet]. 2016;195(4):1245–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534715052349>
16. Stone JJ, Rozzelle CJ, Greenfield SP. Intractable Voiding Dysfunction in Children With Normal Spinal Imaging: Predictors of Failed Conservative Management. *Urology* [Internet]. 2010;75(1):161–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2009.06.100>
17. Fitzgerald MP, Thom DH, Wassel-Fyr C, Subak L, Brubaker L, Van Den Eeden SK, et al. Childhood urinary symptoms predict adult overactive bladder symptoms. *J Urol.* 2006;175(3):989–93.
18. Minassian VA, Lovatsis D, Pascali D, Alarab M, Drutz HP. Effect of childhood dysfunctional voiding on urinary incontinence in adult women. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1247–51.
19. Sampaio AS, Fraga LGA, Salomão BA, Oliveira JB, Seixas CL, Veiga ML, et al. Are lower urinary tract symptoms in children associated with urinary symptoms in their mothers? *J Pediatr Urol* [Internet]. 2017;13(3):269.e1-269.e6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2016.12.017>
20. Salvatore S, Serati M, Origoni M, Candiani M. Is Overactive Bladder in Children and Adults the Same Condition?: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn.* 2012;31:349–51.
21. Ramsay S, Bolduc S. Overactive bladder in children. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 2017;11(1-2Suppl1):S74–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28265325>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5332242>
22. Sousa AS, Veiga ML, Braga AAN, Carvalho MC, Junior UB. Enuresis and overactive bladder in children: What is the relationship between these two conditions? *Int Braz J Urol.* 2016;42(4):798–802.
23. Franco I. Pediatric overactive bladder syndrome: pathophysiology and management. *Paediatr Drugs.* 2007;9(6):379–90.
24. dos Santos J. Recommendations for the Management of Bladder Bowel Dysfunction in Children. *Pediatr Ther* [Internet]. 2014;04(01):1–11. Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/recommendations-for-the-management-of-bladder-bowel-dysfunction-in-children-2161-0665-4-191.php?aid=22730>

25. Zorn BH, Montgomery H, Pieper K, Gray M, Steers WD. Urinary incontinence and depression. *J Urol* [Internet]. 1999;162(1):82–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10379745>
26. Chiaffarino F, Parazzini F, Lavezzari M, Giambanco V. Impact of urinary incontinence and overactive bladder on quality of life. *Eur Urol*. 2003;43(5):535–8.
27. Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen CI, Wein AJ. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: A systematic review. *Eur Urol* [Internet]. 2014;65(1):79–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.031>
28. Kakizaki H, Kita M, Watanabe M, Wada N. Pathophysiological and Therapeutic Considerations for Non-Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Children. *LUTS Low Urin Tract Symptoms*. 2016;8(2):75–85.
29. Franco I. Neuropsychiatric disorders and voiding problems in children. *Curr Urol Rep*. 2011;12(2):158–65.
30. Podnar S, Vodusek DB. Lower urinary tract dysfunction in patients with peripheral nervous system lesions. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2015;130:203–24. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444632470000122>
31. Cavalcanti G de A, Yoshimura N. Fisiologia do Trato Urinário Inferior. In: *Manual de Neurologia da SBU*. 2nd ed. 2017. p. 17–24.
32. Mehnert U, Knapp PA, Mueller N, Reitz A, Schurch B. Heart rate variability: An Objective Measure of Autonomic Activity and Bladder Sensations During Urodynamics. *Neurourol Urodyn*. 2009;28:313–9.
33. Bauer SB, Mostwin JL, Weiss JP, Blaivas JG. Special considerations of the overactive bladder in children. *Urology*. 2002;60(5 SUPPL. 1):43–9.
34. Bauer S, Koff S, Jayanthi V. Voiding dysfunction in children: neurogenic and non-neurogenic. In: PC W, AB R, ED V, AJ W, editors. *Campbell's Urology*. 8th ed. WB Saunders Co; 2002. p. 2231–83.
35. de Groat WC, Saum WR. Sympathetic inhibition of the urinary bladder and of pelvic ganglionic transmission in the cat. *J Physiol*. 1972;220(2):297–314.
36. de Groat WC, Yoshimura N. Anatomy and physiology of the lower urinary tract [Internet]. 1st ed. Vol. 130, *Neurology of Sexual and Bladder Disorders*. Elsevier B.V.; 2015. 61–108 p. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444632470000055>
37. Ungari Juc R, Colombari E, Akemi Sato M. The importance of the nervous system in the control of voiding and urine storage. *Arq Bras Cienc da Saude* [Internet]. 2011;36(1):55–60. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/1983-2451/2011/v36n1/a1925.pdf>

38. Yang S, Chua ME, Bauer S, Wright A, Brandström P, Hoebeke P, et al. Diagnosis and management of bladder bowel dysfunction in children with urinary tract infections: a position statement from the International Children's Continence Society. *Pediatr Nephrol*. 2017.
39. Carlos L, Vanderlei M, Pastre CM, Hoshi A, Dias T, Fernandes M. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. 2009;24(2):205–17.
40. Kawaguchi LYA, Nascimento ACP, Lima MS, Frigo L, De Paula AR, Tierra-Criollo CJ, et al. Caracterização da variabilidade de frequência cardíaca e sensibilidade do barorreflexo em indivíduos sedentários e atletas do sexo masculino. *Rev Bras Med do Esporte*. 2013;19(2):231–6.
41. Hon E, Lee S. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observation. *Am J Obs Gynec*. 1965;87:814–26.
42. Khazan IZ. Heart Rate Variability. *Clin Handb Biofeedback* [Internet]. 2013;97–117. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118485309.ch9>
43. Oh DG, Cho DS, Yun IS, Lee K Bin, Choi JB, Lee JH. The difference of lower urinary tract symptoms between sympathetic hyperactive and hypoactive men. *Int Neurourol J*. 2013;17(1):30–3.
44. Jr AR. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. *J Diag Cardiol* [Internet]. 2000;(January 2000). Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Compreendendo+melh+r+as+medidas+de+an?lise+da+variabilidade+da+freq??ncia+card?aca#0>
45. Ferreira M, Zanesco A. Heart rate variability as important approach for assessment autonomic modulation. *Motriz Rev Educ Fis*. 2016;22(2):3–8.
46. Kaplan NM. Primary Hypertension: Pathogenesis. 10^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. In: Kaplan's Clinical Hypertension. Philadelphia; 2010.
47. Taralov ZZ, Terziyski KV, Kostianev SS. Heart Rate Variability as a Method for Assessment of the Autonomic Nervous System and the Adaptations to Different Physiological and Pathological Conditions. *Folia Med (Plovdiv)*. 2015;57(3–4):173–80.
48. Lee TM, Su SF, Tsai CH. Effects of distension of urinary bladder on coronary conduit and resistance vessels in hyperlipidemic patients. *Clin Cardiol*. 2002;25(10):467–73.
49. Matsumoto M, Matsukawa K, Murata J, Ninomiya I. Cardiovascular and intravesical pressure responses during natural micturition in conscious rats. *Jpn J Physiol*. 2004;54(6):567–74.
50. Demir AD, Gursoy AE, Goknar N, Uzuner S, Ozkaya E, Erenberk U, et al. Evaluation of Autonomic Nervous System Function in Children With Overactive Bladder Syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2016;1–4.
51. Grape H, Dederling A, Jonasson A. Retest reliability of surface electromyography on the

- pelvic floor muscles. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(5):395–9.
52. Liao KK, Chen JT, Lai KL, Liu CY, Lin CY, Lin YY, et al. Effect of sacral neuromodulation on the spinal nociceptive reflex of patients with idiopathic overactive bladder. *Neuromodulation*. 2008;11(1):50–5.
 53. Miyazato M, Sugaya K, Nishijima S, Ashitomi K, Ohyama C, Ogawa Y. Rectal Distention Inhibits Bladder Activity Via Glycinergic and Gabaergic Mechanisms in Rats. *J Urol* [Internet]. 2004;171(3):1353–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534705624949>
 54. Koff SA, Lapides J, Piazza DH. Association of Urinary Tract Infection and Reflux with Uninhibited Bladder Contractions and Voluntary Sphincteric Obstruction. *J Urol* [Internet]. 1979;122(3):373–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534717564174>
 55. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol*. 1998;160(3 II):1019–22.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Análise dos parâmetros autonômicos

Dado suplementar: Análise dos parâmetros autonômicos em indivíduos eutróficos, obesos e em indivíduos com e sem constipação intestinal nos três momentos da micção.

Parâmetros	Grupo	Momento da micção			p
		Pré miccional	Bexiga Repleta	Pós Miccional	
<i>Eutrófico</i>					
RR médio (ms)	BH (n=9)	681.74 ± 190.10	648.18 ± 139.07	663.46 ± 147.91	0.46 ¹
	Controle (n=14)	686.87 ± 155.62	739.78 ± 182.55	725.90 ± 153.78	0.02 ¹
FC média (bpm)	BH (n=9)	95.11± 22.07	96.63 ± 17.93	95.49 ± 18.68	0.87 ¹
	Controle (n=14)	91.94 ± 18.62	85.57 ± 17.74	86.85 ± 16.73	0.002 ¹
SDNN (ms)	BH (n=9)	106.03(26.75-160.85)	55.36 (23.10-85.60)	81.11 (40.95-115.60)	0.64 ²
	Controle (n=14)	63.30 (33.32-101.72)	58.51 (38.80-74.20)	80.97 (40.65-72.87)	0.70 ²
pNN50 (%)	BH (n=9)	34.77 (6.00-61.40)	24.87 (3.10-49.40)	27.03 (7.50-59.80)	0.32 ²
	Controle (n=14)	26.16 (9.25-46.42)	33.09 (20.90-49.77)	33.30 (14.67-50.22)	0.27 ²
LF (nu)	BH (n=9)	44.56 (27.50-58.50)	54.24 (44.05-67.75)	51.27 (49.10-66.50)	0.23 ²
	Controle (n=14)	52.40 (35.92-67.67)	45.85 (32.10-59.80)	51.45 (37.70-66.25)	0.09 ²
LF Power (ms ²)	BH (n=9)	11257 (145-3210)	1981 (271-3125)	1427 (231-2500)	0.45 ²
	Controle (n=14)	1710 (365-1638)	1338 (486-1344)	3327 (634-1451)	0.31 ²
HF (nu)	BH (n=9)	55.17 (41.20-72.15)	45.34 (32.25 -55.65)	48.44 (32.80-61.85)	0.23 ²
	Controle (n=14)	47.19 (32.27-64.02)	53.73 (40.05-67.17)	69.47 (33.50-65.47)	0.19 ²
HF Power (ms ²)	BH (n=9)	9701(211-3244)	1359 (198-2499)	2248 (214 -3197)	0.12 ²
	Controle (n=14)	1814 (211-3043)	1220 (549-2010)	1499 (347 – 1396)	0.45 ²
LF/HF ratio	BH (n=9)	0.952 (0.386-1.462)	1.634 (0.794-2.163)	1.279 (0.613-2.081)	0.23 ²
	Controle (n=14)	1.652 (0.562-2.114)	1.210 (0.478 -1.533)	1.618 (0.611-2.036)	0.09 ²
<i>Obeso</i>					
RR médio (ms)	BH (n=9)	670,23±132,56	703,74±166,19	735,33±147,63	0,58 ¹
	Controle (n=4)	587.57 ± 31.29	624.20 ± 71.39	592.12 ± 12.74	0.32 ¹
FC média (bpm)	BH (n=9)	93,35± 16,97	90,24± 20,76	86,02± 15,34	0.49 ¹

	Controle (n=4)	102.59 ± 5.22	97.40 ± 10.91	101.73 ± 2.18	0.58 ¹
SSDN (ms)	BH (n=9)	68.81 (36.90-98.95)	66.22(47.35-91.95)	97.05 (29.85-95.45)	0.36 ²
	Controle (n=4)	29.90 (23.20-35.95)	35.90 (28.75-45.65)	35.22 (27.55-46.12)	0.47 ²
pNN50 (%)	BH (n=9)	28.02 (13.35-45.25)	33.50 (71.90-58.20)	35.86 (3.70-54.35)	0.77 ²
	Controle (n=4)	2.05 (1.00-3.70)	9.52 (0.47-21.00)	9.07 (0.50-22.77)	0.42 ²
LF (nu)	BH (n=9)	53.41 (33.40-76.55)	47.05 (19.15-69.80)	46.77 (30.40-65.40)	0.16 ²
	Controle (n=4)	75.07 (65.80-86.47)	42.87 (11.69-69.32)	55.47 (52.07-59.20)	0.17 ²
LF Power (ms ²)	BH (n=9)	3550 (408-3810)	1567 (433-1772)	6885 (319-3771)	0.23 ²
	Controle (n=4)	350 (173-575)	506 (167-960)	463 (196-891)	0.77 ²
HF (nu)	BH (n=9)	46.21 (23.45-66.20)	52.62 (29.95-80.90)	52.76 (34.50-68.50)	0.16 ²
	Controle (n=4)	24.60 (13.45-33.55)	34.37 (13.30-52.82)	43.87 (39.25-47.87)	0.36 ²
HF Power (ms ²)	BH (n=9)	3642 (238-6124)	2237 (449-3552)	11497 (308-3971)	0.71 ²
	Controle (n=4)	110 (44 -182)	212 (108-413)	400 (145-840)	0.03²
LF/HF ratio	BH (n=9)	1.975 (0.53-3.49)	1.617 (0.245-2.344)	3.314(0.451-1.977)	0.16 ²
	Controle (n=4)	4.045 (1.967-7.367)	3.572 (0.884-7.759)	1.283 (1.090-1.519)	0.36 ²
<i>Constipado</i>					
RR médio(ms)	BH (n=17)	700.58 ± 142.25	694.40 ± 133.19	738.57 ± 136.80	0.26 ¹
FC média (bpm)	BH (n=17)	90,34 ± 17.78	91.31 ± 18.58	86.13 ± 16.56)	0.21 ¹
SDNN (ms)	BH (n=17)	93.52 (46.50-102.40)	82.17 (43.35-95.35)	112.02 (45.50-151.20)	0.49 ²
pNN50 (%)	BH (n=17)	33.71 (9.80-53.40)	35.16 (11.30-54.55)	40.15 (17.50-59.40)	0.48 ²
LF Power (ms ²)	BH (n=17)	7856 (805-3086)	7153 (384-2475)	5512 (404-4034)	0.46 ²
LF (nu)	BH (n=17)	51.97 (37.50-61.70)	46.62 (32.50-61.00)	48.20 (27.45-66.75)	0.16 ²
HF Power (ms ²)	BH (n=17)	6685 (647-2626)	2273 (445-3348)	7936 (701-5333)	0.94 ²
HF (nu)	BH (n=17)	47.70 (38.30-62.10)	53.01 (38.70-67.40)	51.57 (33.25-71.50)	0.16 ²
LF/HF ratio	BH (n=17)	1.812 (0.615-1.612)	1.908 (0.483-1.580)	1.211 (0.384-2.030)	0.16 ²
<i>Não Constipado</i>					
RR médio (ms)	BH (n=21)	657.83 ± 110.84	659.96± 118.15	659.98 ± 95.44	0.99 ¹
	Controle (n=20)	676.7 ± 144.7	714.0 ± 160.7	699.4 ± 138.9	0.09 ¹
FC média (bpm)	BH (n=21)	94.15 ± 14.49	94.67 ± 14.91	93.31 ± 12.57	0.86 ¹
	Controle (n=20)	92.75 ± 17.18	87.85 ± 16.08	89.49 ± 15.27	0.02¹
SDNN (ms)	BH (n=21)	52.88 (35.45-74.45)	75.39 (45.05-76,75)	56.00 (39.65-69.75)	0.26 ²
	Controle (n=20)	57.93 (32.87 -92.65)	53.93 (33.20-69.42)	72.53 (36.82-73.02)	0.84 ²

pNN50 (%)	BH (n=21)	26.51 (6.35-45.25)	28.60 (9.50-53.15)	25.45 (11.40-43.20)	0.85 ²
	Controle (n=20)	23.22 (2.50-41.55)	27.65 (7.72-46.75)	28.10 (5.97-46.80)	0.10 ²
LF Power (ms ²)	BH (n=21)	1047 (256-1393)	14098 (465-1746)	1234 (253-1429)	0.10 ²
	Controle (n=20)	1579 (332-1545)	1109 (363-1195)	2788 (255-1529)	0.67 ²
LF (nu)	BH (n=21)	49.43 (25.65-64.75)	55.80 (32.05-76.45)	49.71 (37.35-69.80)	0.26 ²
	Controle (n=20)	56.45 (43.30-70.90)	43.97 (30.30-55.62)	52.48 (40.70-63.17)	0.13 ²
HF Power (ms ²)	BH (n=21)	1408 (234-2001)	3484 (304-1928)	1170 (366-1316)	0.86 ²
	Controle (n=20)	1593 (149-2733)	1026 (294-1568)	1566 (257-1310)	0.25 ²
HF (nu)	BH (n=21)	50.22 (35.05-73.95)	44.00 (23.50 -67.85)	49.99 (30.05-62.10)	0.26 ²
	Controle (n=20)	43.20 (28.90-56.60)	51.18 (34.95-65.25)	62.02 (36.40-60.92)	0.09 ²
LF/HF ratio	BH (n=21)	1.729 (0.346-1.905)	2.573 (0.479-3.403)	2.253 (0.603-2.329)	0.26 ²
	Controle (n=20)	2,057 (0,765-2,453)	1,612 (0,512-1,909)	1,520 (0,690-1,733)	0.05²

BH: bexiga hiperativa; ¹ Repeated-measures analysis of variance (ANOVA); ² Friedman test.

Apêndice B – Artigo publicado: “Risk factors for urinary tract infection in children with urinary urgency.



ORIGINAL ARTICLE

Vol. 44 (2): 378-383, March - Abril, 2018

doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0434



Risk factors for urinary tract infection in children with urinary urgency

Rhaiana Gondim ¹, Roberta Azevedo ¹, Ana Aparecida Nascimento Martinelli Braga ¹, Maria Luiza Veiga ¹, Ubirajara Barroso Jr. ²

¹ Centro Pediátrico de Distúrbios Urinários (CEDIMI), Salvador, BA, Brasil; ² Departamento de Urologia, Unidade de Urologia Pediátrica, Faculdade de Medicina e Saúde Pública da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

ABSTRACT

Purpose: To identify which independent variable would be strong predictor of febrile urinary tract infection (UTI) in children and adolescents with overactive bladder.

Materials and Methods: A search was made of the institute's database for all patients diagnosed with overactive bladder over the preceding four years. Children and adolescents under 18 years of age with overactive bladder and no neurological or anatomical alterations of the lower urinary tract were included in the study. The independent variables were: sex, age, ethnicity (Brazilians of African descent/others), the presence of urinary urgency, daytime incontinence, enuresis, frequent urination, infrequent voiding (≤ 3 voids/day), nocturia, holding maneuvers, straining to void, intermittent urinary flow, constipation and encopresis. An analysis was conducted to identify patients with febrile UTI and subsequently determine predictors of this condition. Univariate and multivariate analyses were performed.

Results: Overall, 326 patients (214 girls/112 boys) were evaluated. The mean age of the patients was 7.7 ± 3.19 years (\pm standard deviation). The incidence of febrile UTI was 39.2%. Being female and infrequent voiding were factors significantly associated with febrile UTI, both in the univariate and multivariate analyses.

Conclusions: These results show that being female and infrequent voiding constituted significant risk factors for a diagnosis of febrile UTI in these children.

ARTICLE INFO

Keywords:

Urinary Tract Infections; Lower Urinary Tract Symptoms; Urinary Bladder, Overactive

Int Braz J Urol. 2018; 44: 378-83

Submitted for publication:
August 16, 2017

Accepted after revision:
November 20, 2017

Published as Ahead of Print:
January 15, 2018

INTRODUCTION

Lower urinary tract symptoms (LUTS) in children are characterized by urgency to void, daytime incontinence, holding maneuvers and an increase or decrease in the frequency of urination in the absence of any neurological disease or anatomical abnormality of the lower urinary tract (1). Daytime incontinence is a common finding in children, with a reported prevalence rate of 6% in 7-year old girls (2). As well as the fre-

quency of these symptoms, LUTS also represent a common cause of urinary tract infection (UTI) in toilet-trained children, which, in addition to the accompanying bothersome symptoms, may also result in renal scarring, hypertension and diminished renal function (3-5).

Some risk factors for UTI have already been identified, including sex, ethnicity, vesicoureteral reflux, neurogenic bladder, phimosis, anatomical abnormalities of the lower urinary tract, constipation and the presence of LUTS (6,

7). Some LUTS such as urinary retention, elevated residual urine volume, infrequent voiding and voiding postponement have been reported to be associated with UTI (8-11). Overactive bladder is the most common lower urinary tract disorder; however, its association with UTI remains to be clarified. The objectives of the present study were to evaluate the incidence of UTIs in children with isolated overactive bladder and identify the possible predictors of UTI.

MATERIALS AND METHODS

This is a cross-sectional study of children and adolescents diagnosed with urinary urgency as defined by the International Children's Continence Society (ICCS). A search was made in the institute's database for all patients diagnosed with LUTS over the preceding four years. A structured questionnaire on urinary symptoms, the Dysfunctional Voiding Scoring System (DVSS) and the Rome III questionnaire for constipation were completed for each child. A history of UTI was investigated by asking the children's caregivers about any sudden appearance of fever or symptoms such as incontinence, dysuria, urinary urgency and frequent urination. Any findings of $>10^5$ colony-forming units (CFU)/mL in cultures from urinary samples collected by catheter in small children and from midstream urine specimens in older ones were taken into consideration. Only the cases of UTI confirmed by culture were considered for inclusion in the sub-analysis of infection. All children diagnosed with a UTI were treated with a course of antibiotics of 5-7 days in the absence of fever or 10-14 days if fever was present. Urgency was considered indicative of an overactive bladder only if no UTI was present.

Children and adolescents under 18 years of age with urinary urgency and no neurological disease or anatomical abnormality of the lower urinary tract, with post-void residual urine volume $<10\%$ of the expected bladder capacity as shown by ultrasound, and a bell-shaped or tower-shaped urinary flow curve were admitted to the study. Consequently, patients with dysfunctional voiding, in whom the urinary flow curve pattern is staccato, were excluded from the study, with only

those with an isolated overactive bladder being included. In addition, children whose medical records lacked sufficient data were also excluded.

The independent variables consisted of sex (male/female), the presence of daytime incontinence, nocturnal enuresis (at least twice a week), frequent urination, infrequent voiding (≤ 3 voids/day), nocturia, holding maneuvers, straining to void, intermittent urinary flow, vaginal discharge, constipation and encopresis. Constipation was diagnosed by the presence of less than three bowel movements per week with abdominal pain and straining at defecation. Encopresis was defined as the involuntary leakage of stool in children over four years of age (12). Vaginal discharge was determined as being present if reported in the questionnaire, with no laboratory examination being performed for confirmation of diagnosis. The dependent variable was the presence of febrile UTI.

A univariate analysis was performed to evaluate factors predictive of febrile urinary tract infection. The chi-square test was used in the bivariate analysis, with any variable that achieved statistical significance ($p < 0.02$) then being included in the multivariate analysis. Statistical significance at the multivariate analysis was defined as $p < 0.05$.

The internal review board of the *Escola Bahiana de Medicina* approved the study protocol.

RESULTS

A total of 326 children (214 girls/112 boys) with a mean age of 7.7 ± 3.19 years (\pm standard deviation [SD]) (range 2-16 years) were admitted to the study. Six children under three years of age were included because they had a UTI and clear symptoms of urinary urgency. In this study, the presence of symptoms that have often been associated with UTIs was confirmed, including holding maneuvers (73.9%), seen in patients with postponement behavior, enuresis (68.9%), urge incontinence (85%) and constipation (76.5%). Although vaginal discharge and infrequent voiding have been frequently reported as being associated with UTIs, the rate of vaginal discharge in the present sample was no higher than 28% (56/202 girls) and the rate of infrequent voiding was as low as 12%

(38/323 boys and girls). Table-1 shows the distribution of the LUTS found in the sample. The incidence of febrile UTI was 39.2%.

As shown in Table-2, infrequent voiding ($p=0.05$) and being female ($p=0.03$) were found to represent risk factors for febrile UTIs. Many of the children experienced symptoms that are very common in lower urinary tract dysfunction such as dysfunctional voiding, frequent urination, su-

UTI and sex has been reported previously (13). The rate of UTI in the first three months of life has been reported as 7.5% in girls, 2.4% in circumcised boys and 20.1% in uncircumcised boys. In the first year of life, UTIs are more common in boys (3.7%) compared to girls (2%). In pre-pubertal girls and boys, the incidence of UTIs is 3% and 1%, respectively (13). Recent reviews have reported findings of *E. coli* in 96% of girls and in 89%

Table 1 - Distribution of lower urinary tract symptoms in the sample population.

Symptoms	Present		Absent	
	n	%	n	%
Holding maneuvers	229	73.9	81	26.1
Enuresis	226	68.9	101	30.8
Suprapubic pain	183	58.5	130	41.5
Urge incontinence	278	85	49	15
Urinary frequency	176	55	144	45
Urinary incontinence	148	46	174	54
Constipation	202	76.5	62	23.5
Nocturia	94	29	230	71
Stress incontinence	88	27.3	234	72.7
Giggle incontinence	102	32.1	216	67.9
Vaginal discharge	56	27.7	146	72.3
Straining to void	101	31.1	224	68.9
Curtsy sign	81	37.5	135	62.5
Infrequent voiding	38	11.8	285	88.2

prapubic pain and constipation; however, no statistically significant association was found between those symptoms and febrile UTI.

Being female and infrequent voiding were factors that remained significantly associated with febrile UTI in the multivariate analysis and are therefore considered to constitute independent risk factors for this condition (Table-3).

DISCUSSION

In this study, being female and infrequent voiding were found to constitute independent risk factors for febrile UTI. The association between

of boys presenting with a UTI. Other infections commonly present include, in decreasing order of frequency, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus* and *Pseudomonas* (13, 14).

Infrequent voiding was shown to be a risk factor for febrile UTI both in the univariate and multivariate analyses, and can be regarded as an independent predictor. This symptom could lead to the development of a UTI by facilitating the accumulation of residual urine, a known risk factor for urinary infection. Girls are more likely to postpone voiding compared to boys and this may explain the finding of sex as an independent predictor of febrile UTI; ne-

Table 2 - Factors associated with febrile urinary tract infection in patients with overactive bladder: univariate analysis.

Factors		Urinary tract infection		No urinary tract infection		p-value	OR	95%CI
		n	%	n	%			
Sex	Male	32	34.8	60	65.2	0.031	1.801	1.080-3.003
	Female	97	49	101	51			
Enuresis	Yes	88	53	109	55.3	0.900	1.063	0.649-1.742
	No	41	43.2	54	56.8			
Holding maneuvers	Yes	96	46.6	110	53.4	0.097	1.641	0.940-2.864
	No	25	34.7	47	65.3			
Nocturia	Yes	32	40	48	60	0.429	0.800	0.474-1.351
	No	114	54.5	95	45.5			
Straining to void	Yes	46	49.5	47	50.5	0.208	1.385	0.844-2.272
	No	82	41.4	116	58.6			
Urinary incontinence	Yes	63	47	71	53	0.476	1.215	0.762-1.937
	No	65	42.2	89	57.8			
Infrequent voiding	Yes	22	59.5	15	40.5	0.050	2.073	1.027-4.186
	No	104	41.4	147	58.6			
Frequent urination	Yes	63	41.7	88	58.3	0.283	0.760	0.476-1.214
	No	65	48.5	69	51.5			
Suprapubic pain	Yes	78	47	88	53	0.223	1.359	0.838-2.204
	No	45	39.5	69	60.5			
Vaginal discharge	Yes	28	51.9	26	48.1	0.748	1.143	0.607-2.151
	No	65	48.5	69	51.5			
Curtsy sign	Yes	43	55.8	34	44	0.113	1.610	0.909-2.852
	No	55	44	70	56			
Encopresis	Yes	4	28.6	101	71.4	0.259	0.432	0.129-1.447
	No	63	48.1	68	51.9			
Constipation	Yes	85	46.2	99	53.8	0.742	1.159	0.607-1.751
	No	20	42.6	27	58.4			
Ethnicity	African descent	70	45.2	46	54.1	1.0	1.030	0.605-1.751
	Other	39	45.9	85	54.8			

OR = odds ratio; 95%CI = 95% confidence interval.

vertheless, voiding postponement as a risk factor failed to reach statistical significance.

Some factors did not correlate positively with a febrile UTI although they had been expected to do so. These included vaginal discharge, holding maneuvers and constipation. Vaginal discharge, the so-called *nonspecific vulvovaginitis*, has been linked to inadequate personal hygiene, particularly following de-

fecation. Vulvovaginitis is often associated with LUTS. Despite this apparent association, no studies reporting this finding in children with LUTS were identified. The present study was unable to confirm whether the vaginal discharge was of bacterial or fungal origin, since no laboratory tests or culture were performed; therefore, these data must be interpreted with extreme caution.

Table 3 - Febrile urinary tract infection in children and adolescents with overactive bladder: multivariate analysis.

Predictive factor	p-value*	95%CI
Being female	0.024	0.019-0.265
Infrequent voiding	0.05	0.008-0.334

* p-value for the multivariate analysis; **95%CI** = 95% confidence interval

The incidence of UTI in children with overactive bladder may be higher in those who usually perform holding maneuvers to postpone voiding compared to those who do not use these maneuvers (2, 15). In the present study, the association between the practice of holding maneuvers and UTI did not achieve statistical significance ($p=0.097$; OR = 1.64; 95%CI: 0.940 - 2.864). Holding maneuvers could redirect urine from the urethra into the bladder, increasing urinary stasis and predisposing the child to recurrent UTI. Straining to void can lead to hypertrophy of the bladder wall and decreased perfusion of the detrusor (15), which could lead to a reduction of the specific factors in the bladder that protect against UTI. Nevertheless, no statistically significant association was found between this symptom and UTI in the present study.

A strong association has been reported in the literature between constipation and LUTS. In fact, constipation must be considered as three different entities: constipation alone, encopresis alone and both conditions together. Some investigators have already linked dysfunctional voiding with constipation ($p<0.05$) (12). This link has been widely studied, with previous studies showing a higher incidence of bowel dysfunction, including constipation (39%), in patients with dysfunctional voiding (12). Interestingly, constipation was not found to be a predictor of UTI in the present sample. In children with encopresis, severe urinary urgency has often been reported, with the condition often disappearing following initiation of anticholinergic therapy even before the urgency has fully subsided (16, 17). The relationship between fecal and urinary retention is well known; therefore, in patients with LUTS, constipation could play a role in the rate of UTI.

There are some limitations associated with this study, since it may be underpowered for some

parts of the analysis. The urine culture results confirming the presence of a UTI were not available in all cases, with undocumented information provided by the child's parents being used in such cases. Therefore, some errors in the diagnosis of UTI may have occurred in the study. Since the Rome III criteria were used to diagnose constipation, the data on this symptom must be evaluated with caution.

CONCLUSIONS

Being female and infrequent voiding were found to constitute important risk factors for febrile UTI in children with overactive bladder. In children with these risk factors, LUTS should be treated aggressively. In addition, these children need to be monitored more closely and may benefit from prophylactic antibiotic treatment.

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

REFERENCES

1. Hellström AL, Hanson E, Hansson S, Hjälmås K, Jodal U. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. *Eur J Pediatr.* 1990;149:434-7.
2. Nevés 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;176:314-24.
3. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, Baskin M, Kearney DH, Wald ER. Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med.* 2003;348:195-202.
4. Benador D, Benador N, Slosman DO, Nusslé D, Mermillod B, Girardin E. Cortical scintigraphy in the evaluation of renal parenchymal changes in children with pyelonephritis. *J Pediatr.* 1994;124:17-20.

5. Lin KY, Chiu NT, Chen MJ, Lai CH, Huang JJ, Wang YT, et al. Acute pyelonephritis and sequelae of renal scar in pediatric first febrile urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:362-5.
6. Ma JF, Shortliffe LM. Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. *Urol Clin North Am.* 2004;31:517-26, ix-x.
7. Bhat RG, Katy TA, Place FC. Pediatric urinary tract infections. *Emerg Med Clin North Am.* 2011;29:637-53.
8. Koff SA, Lapidus J, Piazza DH. Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincteric obstruction. *J Urol.* 1979;122:373-6.
9. Snodgrass W. Relationship of voiding dysfunction to urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Urology.* 1991;38:341-4.
10. Barroso U Jr, Barroso DV, Jacobino M, Vinhaes AJ, Macedo A Jr, Srougi M. Etiology of urinary tract infection in scholar children. *Int Braz J Urol.* 2003;29:450-4.
11. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:302-8.
12. Combs AJ, Van Batavia JP, Chan J, Glassberg KI. Dysfunctional elimination syndromes--how closely linked are constipation and encopresis with specific lower urinary tract conditions? *J Urol.* 2013;190:1015-20.
13. Tekgül S, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman JM, Radmayr C, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. Urinary tract infections in children. Arnhem, European Association of Urology; 2016; pp. 28-36.
14. Jackson EC. Urinary tract infections in children: knowledge updates and a salute to the future. *Pediatr Rev.* 2015;36:153-64; quiz 165-6.
15. Nevel-McGarvey CA, Levin RM, Haugaard N, Wu X, Hudson AP. Mitochondrial involvement in bladder function and dysfunction. *Mol Cell Biochem.* 1999;194:1-15.
16. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol.* 1998;160(3 Pt 2):1019-22.
17. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics.* 1997;100(2 Pt 1):228-32.

Correspondence address:

Ubirajara Barroso Jr., MD
 Rua Sócrates Guanaes Gomes, 73/ 2004
 Salvador, BA, 40296-720, Brasil
 Telephone:+55 71 2108-4670
 E-mail: ubarroso@uol.com.br

Apêndice C – Artigo Aceito: “Sexual orientation of 46, XX patients with congenital adrenal hyperplasia: a descriptive review.”

Accepted Manuscript

Sexual orientation of 46, XX patients with congenital adrenal hyperplasia: a descriptive review

Rhaiana Gondim, Fernanda Teles, Ubirajara Barroso, Jr.

PII: S1477-5131(18)30437-6

DOI: [10.1016/j.jpurol.2018.08.004](https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2018.08.004)

Reference: JPUROL 2938

To appear in: *Journal of Pediatric Urology*

Received Date: 12 April 2018

Accepted Date: 1 August 2018

Please cite this article as: Gondim R, Teles F, Barroso Jr U, Sexual orientation of 46, XX patients with congenital adrenal hyperplasia: a descriptive review, *Journal of Pediatric Urology* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2018.08.004>.

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.



Sexual orientation of 46,XX patients with congenital adrenal hyperplasia: a descriptive review

Rhaiana Gondim, Fernanda Teles and Ubirajara Barroso Jr.

Postgraduate Program in Medicine and Human Health, Bahiana School of Medicine and the Department of Urology, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

Correspondence:

Ubirajara Barroso Jr.

Av. Alphaville, Rua Pajuçara 335, Alphaville 1

41701015 Salvador, Bahia, Brazil

E-mail: ubarroso@uol.com.br

Sexual orientation of 46,XX patients with congenital adrenal hyperplasia: a descriptive review

Summary

Background: Congenital adrenal hyperplasia (CAH) consists of a group of diseases characterized by an enzyme deficiency, particularly 21-hydroxylase deficiency. The condition may present in the simple virilizing form or in the salt-wasting form, with varying degrees of genital ambiguity. The non-heterosexual orientation is used in gender studies fields and include bisexual, homosexual, LGBTI and others.

Objective: To evaluate the frequency of non-heterosexual orientation in patients with CAH, in an attempt to identify biological factors possibly associated with this occurrence.

Methods: A descriptive review of observational studies on the sexual orientation of patients with CAH published between 1985 and 2016, as listed in PubMed.

Results: Various studies have been performed to establish the relationship between CAH and non-heterosexual orientation. Non-heterosexual orientation is more prevalent in patients with more advanced Prader stages and those with the null and I2-splice genotype.

Conclusion: The prevalence of homosexuality and bisexuality is greater in patients with CAH in relation to the general population.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia; sexual orientation; Prader.

118 articles

25 duplicates

77 were inappropriate

- 15 consisted of a review of the literature
- 3 were letters or editorials
- 2 were case reports
- 25 did not deal with sexual orientation
- 3 included only males in the sample
- 29 studies were performed prior to 1985

16 articles were selected to have their abstracts read

9 articles were included after having been read in their entirety

ACCEPTED MANUSCRIPT

Introduction

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is defined as a group of diseases characterized by a deficiency of the enzyme required to synthesize cortisol in the adrenal cortex [1]. Incidence ranges from 1 in 10 000 to 1 in 20 000 births[2–6]. More than 90% of cases involve deficiency of the 21-hydroxylase enzyme caused by different mutations in the CYP21A2 gene located in the short arm of chromosome 6 [7,8]. This enzyme catalyzes the conversion of 17-hydroxyprogesterone to 11-deoxycortisol, a precursor of cortisol, and converts progesterone to deoxycorticosterone, a precursor of aldosterone. Impaired cortisol synthesis leads to an increase in the secretion of the corticotropin-releasing hormone (CRH) and the adrenocorticotrophic hormone (ACTH), triggering adrenal hyperplasia that results in excess production of the precursors of cortisol and consequently to excess androgen production[7,9].

The enzyme deficiency may present in two forms: the classic, more severe form of the disease or the non-classic form. The classic forms include the salt-wasting form in which, in addition to genital ambiguity, there is an important deficiency of cortisol and aldosterone, and the simple virilizing form characterized by ambiguous genitalia and the absence of salt-wasting crises [10]. In the classic form, baby girls are born with external genitalia showing varying degrees of virilization resulting from their intrauterine exposure to excessive androgen levels [11]. The highest grade of virilization is Prader V where the female patient shows a normal male genitalia phenotype. Virilization also occurs after birth, and growth and reproductive function are impaired [12]. The non-classic form is one of the most common autosomal recessive disorder. The clinical

presentation is variable, it can be asymptomatic or can cause symptoms related to the androgen excess as premature pubarche, oligomenorrhea, acne or infertility. [13]

Androgens are believed to act in the organizational phase of the brain, with some behaviors being definitively affected [14]. In studies conducted in primates using labeled androgens, androgen receptors were located in the hypothalamus, amygdala, septal, and hippocampus. These are areas linked to emotional reactions, behavior, learning and endocrine regulation. [15] Studies suggest that abnormal levels of the male sex hormones during intrauterine development may influence activities that are more typical of the male gender such as a predilection for rough contact sports like football and hockey and occupations such as mechanics and engineering [16,17]. Social aspects may also affect gender expression [18]; nevertheless, the extent to which biology plays a role under these circumstances remains to be defined [19–21]. Some studies have shown that androgens may play a relevant role in the sexual orientation of intersex individuals [17,22]. In other words, the sexual orientation of severely virilized women is more likely to be non-heterosexual. Hrabovszky et al also suggested that the sexual development of the human brain occurs in 2 periods: the prenatal about 8 to 24 weeks and postnatal about 1 to 6 months. The postnatal phase is very important moment and can help us to identify the better moment to propose the surgical approach. [23]

The objective of the present study was to perform a systematic review of the literature on the frequency of non-heterosexual orientation in patients with CAH with the aim of identifying possible biological factors that could be associated with this occurrence.

Material and Methods

This is a descriptive review of observational studies on the sexual orientation of female raised patients with CAH published between 1985 and 2016 and listed in PubMed. [24] The keywords used in the search were (congenital adrenal hyperplasia) AND (sexual orientation), with 93 articles found; (congenital adrenal hyperplasia) AND (homosexuality), with 23 papers found, and (congenital adrenal hyperplasia) AND (bisexuality), with 2 papers found; (congenital adrenal hyperplasia) AND (gender) with 78 articles found. We did not consider transgender patients in this study and only patients with 46 XX karyotype.

Observational studies that evaluated the sexual orientation of female patients with CAH were included in the review, as well as papers in which sexual orientation was defined as an outcome. Papers that failed to separate their findings according to gender and any that were unavailable for reading in their entirety were excluded. All the papers included in the analysis were read by at least two of the authors in this review.

Initially, 196 papers were selected; however, 30 of these were duplicates. Another 152 papers were eliminated for the following reasons: they consisted of a review of the literature (n=34), letters or editorials (n=5) or case reports (n=6); they did not deal with sexual orientation (n=53); they included only male individuals (n=5); or the studies were performed prior to 1985 (n=29); did not differ CAH with the others DSD (15); consider only the surgical impact (5). Therefore, the remaining 14 papers were selected for further investigation and their abstracts were read and all of them were selected for inclusion in this review.

Results

The articles selected for inclusion in the review referred to case-control studies, cohort studies and cross-sectional studies and had a total of 527 patients with CAH. The design of the studies is shown in Table 1. As shown, the majority of the studies were retrospective cohort or cross-sectional studies. Eight of the fourteen studies included a control group patients without any hormonal problems while 5 studies have used as control group patients with CAH vs. The principal methods of evaluation were questionnaires self-reported or during the interviews with psychologist or psychiatrist. All papers selected by inclusion criteria were from Europe, North America and Asia. This may influence issues such as the time of diagnosis, drug adherence and acceptance of non-heterosexual behavior.

Only five of the studies evaluated the patients in accordance with the Prader staging [25–29] and, of these, only one evaluated the association between this classification and non-heterosexual orientation (Table 2) [26]. In that study, non-heterosexual orientation was found to be more common in patients with Prader stages IV-V compared to the less virilized patients or to the healthy control group.

Table 3 shows the frequency of non-heterosexual orientation in patients with CAH and in the controls. The denomination used for non-heterosexual orientation differed from study to study. Some studies failed to define how many individuals were homosexual and how many were bisexual in the non-heterosexual group. Others used the term *homosexual inclination* for those who had homoerotic fantasies, even if not expressed

physically. In the study conducted by Frisé et al. [30], of the 62 women analyzed, 43 were heterosexual, 3 were homosexual and 7 were bisexual, while in 9 cases, sexual orientation was unknown. In the study conducted by Brinkmann et al. [29], all the patients with the simple virilizing form of CAH (n=3) were heterosexual, while of the eight patients with the salt-wasting form, two were bisexual and one was homosexual. Gstaad et al. [26] reported that patients with a higher Prader stage were more likely to be homosexual than individuals in the control group. In the study carried out by Hines et al. [31], the sexual orientation of five of the sixteen patients with CAH was non-heterosexual (one was exclusively homosexual and four were bisexual). Stikkelbroeck et al. [28] evaluated eight patients with the salt-wasting form of CAH and reported that four were heterosexual, two were bisexual, albeit restricted to the field of fantasy, and data were incomplete in the two remaining cases. Zucker et al. [32] analyzed patients with the salt-wasting form and patients with the simple virilizing form, with no healthy control group. Non-heterosexual orientation was more common in the group of patients with the salt-wasting form compared to those with the simple virilizing form (5.6% versus 0%; $p = 0.041$).

The study conducted by Frisé et al. [30] correlated the sexual orientation of patients with CAH with the CYP21A2 genotype. Based on this classification, five groups were formed: null (n=14), I2splice (n=15), I172N (n=25), V281L (n=5) and compound heterozygosity (n=3). In this subdivision, sexual orientation was found to be non-heterosexual in 50% of the patients in the null group ($p=0.0001$) and in 30% of those in the I2splice group ($p=0.02$) in so far as the sexual activity or sexual interest of these patients was concerned (Table 5).

Discussion

This review highlights the fact that few studies have been published in the literature on the subject and, of these, sample sizes are generally small. The design and the methodology used to evaluate sexual orientation differed from study to study, hampering the comparison of data. For example, the definition of non-heterosexuality varied between some of the studies. In four studies, the evaluation of non-heterosexual orientation was based on self-reports. However, only the study conducted by Gastaud et al. [26] commented on the privacy of the interview, a crucial issue insofar as the reliability of the data is concerned. Therefore, it is possible that due to an unconscious desire for “normalization”, the frequency of non-heterosexual orientation could have been underestimated [33]. In one study, the patients were classified according to whether or not they had homosexual inclinations like fantasies and dreams, and sexual orientation was associated with Prader staging, showing that patients classified as Prader IV or V had a greater sense of masculinity and their sexual orientation was more likely to be non-heterosexual [26]. In another study, individuals who had had or wanted to have a relationship with someone of the same sex were considered homosexual. Of the patients with CAH, two patients described themselves as bisexual and one individual in the heterosexual group reported having non-heterosexual fantasies. Nevertheless, none of them had homosexual contacts [28].

Currently, there is an increasing focus on sexual orientation in research and in public discourse with the objective of improving understanding and eliminating prejudice [34]. There has been a noticeable increase in the frequency of individuals in the population

who consider themselves homosexual or bisexual, a rate estimated at around 3% in the United States [35,36]. Individuals with non-heterosexual orientation may suffer mood disorders and anxiety, with non-heterosexual orientation even representing a risk factor for suicidal behavior [37]. Therefore, it is important to raise this issue in discussions between the professional healthcare team and patients with disorders of sex development and their families so that individuals whose sexual orientation is non-heterosexual are free to display their affection and sexuality without problems.

This review included a sample of 526 patients with CAH, and found a greater prevalence of homosexuality and bisexuality in this group compared to the general population. The prevalence of non-heterosexual orientation was higher among patients with the salt-wasting form of CAH compared to those with the simple virilizing form, as reported by Meyer-Bahlburg et al.[38]. This information is also in agreement with the findings of the study conducted by Frisén et al., who reported a greater prevalence of non-heterosexual orientation in the groups of homozygous genotypes with the null and I2splice mutations, which are generally present in the salt-wasting form [30].

Establishing a cause for the increase in non-heterosexual orientation in this study population is complex, bearing in mind that there are numerous non-biological variables that could contribute to this finding such as, for example, the way in which these patients are treated by their family and by society in general, whether these children are raised male from birth or whether it was difficult to identify themselves or be identified by others with any specific gender. One study even suggested that the prevalence of homosexuality was greater when the individual had older brothers [39]. However, in

the biological context, the elevated androgen levels found in patients with CAH are known to lead to some problems following puberty including menstrual disorders, hirsutism and inadequate vaginal introitus. In addition, patients may present with genital abnormalities such as ambiguity or clitoromegaly. The genital surgery was cited in 5,14% of the studies[25–29,40–42].

Three factors have been identified here as possibly being associated with non-heterosexual orientation. Non-heterosexual orientation is more common in patients with a more advanced Prader stage, those with the salt-wasting form of CAH and, in those with the salt-wasting form, those with the null genotype. These three situations are markers of greater severity of the disease and consequently of greater androgenization. The intrauterine androgenization to which these patients are exposed is currently believed to cause virilization of the brain, thus accounting for a greater prevalence of non-heterosexual orientation in these patients [3]. The fact that the frequency of homosexual and bisexual individuals is greater in the non classic form of CAH suggests that prenatal androgen exposure and the postnatal exposure that takes place in the pre-diagnosis phase are the only factors that, taken alone, could affect psychosocial development. Nevertheless, no studies have yet investigated the effect of time elapsed until diagnosis and that of the patient's compliance with corticoid treatment on the increased frequency of non-heterosexual orientation to thus establish whether androgenization alone is responsible for this greater incidence. Furthermore, the available studies in which the sexual orientation of patients with CAH was evaluated failed to also evaluate secondary androgenic changes such as anatomical changes in the genitalia, menstrual abnormalities, hirsutism, epiphyseal closure, and the presence of

probable virilization of the brain in order to disassociate these factors and determine the most probable cause of this finding. However, although these phenotypic characteristics are typical of higher serum androgen levels, it is possible that the feelings of the individual and those of the family may influence sexual orientation and self-image in these patients.

One of the limitations of the present study is that only nine articles were included and the sample sizes in some of these studies were inadequate. Another limitation is that patients bring with them different social, cultural, and religious ideologies that may influence how they deal with phenotypic aspects and non-heterosexuality. Further studies with more significant samples need to be carried out to enable the outcome identified here to be evaluated with greater confidence. Whenever sexual orientation is evaluated, there is a risk of under-estimation. Individuals may feel embarrassed to report non-heterosexual orientation or may be in doubt regarding their sexual orientation. Future studies should provide greater detail on the previous stages of the disease such as a detailed description of aspects related to phenotype, the type of mutations and compliance with therapy to enable the association between biological and behavioral factors to be evaluated in greater detail in 46,XX patients with CAH. Studies should also be conducted to evaluate in greater depth the psychological status, the social context and the relationship of the individual with the disease. This would permit the provision of a more integrated form of healthcare.

Conclusion

Findings show that the sexual orientation of patients with CAH was more likely to be homosexual or bisexual compared to the general population. Further studies are required to increase knowledge on “congenital conditions in which there is disagreement between development at chromosomal level, gonadal level, sexual anatomy and phenotype” [10,43].

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest: None.

References

- [1] White PC, New MI, Dupont B. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 1987;316:1519–24. doi:10.1056/NEJM198706113162406.
- [2] Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997;11:281–306. doi:10.1016/S0950-3552(97)80038-7.
- [3] Nordenström A. Adult women with 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia, surgical and psychological aspects. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:436–42. doi:10.1097/MOP.0b013e32834810a4.
- [4] Therrell BL. Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:15–30. doi:10.1016/S0889-8529(08)70017-3.
- [5] Callens N, Van Kuyk M, van Kuppenveld JH, Drop SLS, Cohen-Kettenis PT, Dessens AB. Recalled and current gender role behavior, gender identity and sexual orientation in adults with Disorders/Differences of Sex Development. *Horm Behav* 2016;86:8–20. doi:10.1016/j.yhbeh.2016.08.008.
- [6] Kamp HJ Van Der, Wit JM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia 2004;1977:71–5.
- [7] Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia 2003.
- [8] Simpson H. Congenital adrenal hyperplasia. *Medicine (Baltimore)* 2013;41:529–31. doi:10.1016/j.mpmed.2013.06.014.
- [9] Turcu AF, Spencer-Segal JL, Farber RH, Luo R, Grigoriadis DE, Ramm CA, et al. Single-dose study of a corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonist in women with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1174–80. doi:10.1210/jc.2015-3574.
- [10] Liang H-Y, Chang H-L, Chen C-Y, Chang P-Y, Lo F-S, Lee L-W. Psychiatric manifestations in young females with congenital adrenal hyperplasia in Taiwan. *Chang Gung Med J* 2008;31:66–73.
- [11] Auchus RJ. the Classic and Nonclassic Concenital Adrenal Hyperplasias. *Endocr Pract* 2015;21:383–9. doi:10.4158/EP14474.RA.
- [12] Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*

- 2010;95:4133–60. doi:10.1210/jc.2009-2631.
- [13] Azevedo T, Martins T, Carlos M, Rodrigues F. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* Hiperplasia congénita da suprarrenal não clássica – aspetos relevantes para a prática clínica 2014;9:59–64.
- [14] Swaab DF. *Sexual differentiation of the brain and behavior* 2007;21:431–44. doi:10.1016/j.beem.2007.04.003.
- [15] Rosa E Silva ACJS, Silva De S?? MF. Efeitos dos ester??ides sexuais sobre o humor e a cogni????o. *Rev Psiquiatr Clin* 2006;33:60–7. doi:10.1590/S0101-60832006000200005.
- [16] Berenbaum SA, Beltz AM. *Sexual differentiation of human behavior: Effects of prenatal and pubertal organizational hormones.* *Front Neuroendocrinol* 2011;32:183–200. doi:10.1016/j.yfrne.2011.03.001.
- [17] Berenbaum SA, Snyder E, Duck S, Green O, Klein D, Pescovitz O, et al. *Early Hormonal Influences on Childhood Sex-Typed Activity and Playmate Preferences: Implications for the Development of Sexual Orientation.* *Dev Psychol* 1995;31:31–42.
- [18] Zucker KJ. *Intersexuality and gender identity differentiation.* *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002;15:3–13. doi:10.1016/S1083-3188(01)00133-4.
- [19] Meyer-Bahlburg HFL, Baker SW, Dolezal C, Carlson AD, Obeid JS, New MI. *Long-Term Outcome in Congenital Adrenal Hyperplasia: Gender and Sexuality.* *Endocrinologist* 2003;13:227–32. doi:10.1097/01.ten.0000081684.21823.0f.
- [20] Berenbaum SA. *Effects of Early Androgens on Sex-Typed Activities and Interests in Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia.* *Horm Behav* 1999;35:102–10. doi:10.1006/hbeh.1998.1503.
- [21] Nordenström A, Servin A, Bohlin G, Larsson A, Wedell A. *Sex-typed toy play behavior correlates with the degree of prenatal androgen exposure assessed by CYP21 genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia.* *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5119–24. doi:10.1210/jc.2001-011531.
- [22] Berenbaum SA, Bailey JM. *Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: Evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia.* *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1102–6. doi:10.1210/jc.2002-020782.
- [23] Hrabovszky Z, Hutson JM. *Androgen imprinting of the brain in animal models*

- and humans with intersex disorders: Review and recommendations. *J Urol* 2002;168:2142–8. doi:10.1016/S0022-5347(05)64338-8.
- [24] Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol Theory Pract* 2005;8:19–32. doi:10.1080/1364557032000119616.
- [25] Gupta DK, Shilpa S, Amini AC, Gupta M, Aggarwal G, Deepika G, et al. Congenital adrenal hyperplasia: Long-term evaluation of feminizing genitoplasty and psychosocial aspects. *Pediatr Surg Int* 2006;22:905–9. doi:10.1007/s00383-006-1765-x.
- [26] Gastaud F, Bouvattier C, Duranteau L, Brauner R, Thibaud E, Kuttan F, et al. Impaired Sexual and Reproductive Outcomes in Women with Classical Forms of Congenital Adrenal Hyperplasia 2015;92:1391–6. doi:10.1210/jc.2006-1757.
- [27] Boyle M. Comparative Study of Sexual Experiences 1996:479–92.
- [28] Stikkelbroeck NMML, Beerendonk CCM, Willemsen WNP, Schreuders-Bais CA, Feitz WFJ, Rieu PNMA, et al. The Long Term Outcome of Feminizing Genital Surgery for Congenital Adrenal Hyperplasia: Anatomical, Functional and Cosmetic Outcomes, Psychosexual Development, and Satisfaction in Adult Female Patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16:289–96. doi:10.1016/S1083-3188(03)00155-4.
- [29] Brinkmann L, Schuetzmann K, Richter-Appelt H. Gender assignment and medical history of individuals with different forms of intersexuality: Evaluation of medical records and the patients' perspective. *J Sex Med* 2007;4:964–80. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00524.x.
- [30] Frisén L, Nordenström A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, et al. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3432–9. doi:10.1210/jc.2009-0636.
- [31] Hines M, Brook C, Conway GS. Androgen and psychosexual development: Core gender identity, sexual orientation, and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *J Sex Res* 2004;41:75–81. doi:10.1080/00224490409552215.
- [32] Zucker K, Bradley S, Oliver G, Blake J, Fleming S, Hood J. Psychosexual

- development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* 1996;30:300–18. doi:10.1006/hbeh.1996.0038.
- [33] DITTMANN R, KAPPES M. Sexual behavior in adolescent and adult females with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:153–70. doi:10.1016/0306-4530(92)90054-B.
- [34] Snapp SD, Russell ST, Arredondo M, Skiba R. *A Right to Disclose: LGBTQ Youth Representation in Data, Science, and Policy*. vol. 50. 1st ed. Elsevier Inc.; 2016. doi:10.1016/bs.acdb.2015.11.005.
- [35] Garofalo R, Wolf RC, Wissow LS, Woods ER, Goodman E. Sexual Orientation and Risk of Suicide Attempts Among a Representative Sample of Youth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:487–93. doi:10.1001/archpedi.153.5.487.
- [36] Silenzio VMB, Pena JB, Duberstein PR, Cerel J, Knox KL. Sexual orientation and risk factors for suicidal ideation and suicide attempts among adolescents and young adults. *Am J Public Health* 2007;97:2017–9. doi:10.2105/AJPH.2006.095943.
- [37] Bostwick WB, Boyd CJ, Hughes TL, McCabe SE. Dimensions of sexual orientation and the prevalence of mood and anxiety disorders in the United States. *Am J Public Health* 2010;100:468–75. doi:10.2105/AJPH.2008.152942.
- [38] Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, New MI. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav* 2008;37:85–99. doi:10.1007/s10508-007-9265-1.
- [39] Blanchard R, Bogaert AF. Proportion of homosexual men who owe their sexual orientation to fraternal birth order: An estimate based on two national probability samples. *Am J Hum Biol* 2004;16:151–7. doi:10.1002/ajhb.20006.
- [40] Fagerholm R, Santtila P, Miettinen PJ, Mattila A, Rintala R, Taskinen S. Sexual function and attitudes toward surgery after feminizing genitoplasty. *J Urol* 2011;185:1900–4. doi:10.1016/j.juro.2010.12.099.
- [41] Lesma A, Bocciardi A, Corti S, Chiumello G, Rigatti P, Montorsi F. Sexual function in adult life following passerini-glazel feminizing genitoplasty in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Urol* 2014;191:206–11. doi:10.1016/j.juro.2013.07.097.

- [42] Khorashad BS, Roshan GM, Reid AG, Aghili Z, Hiradfar M, Afkhamizadeh M, et al. Sexual orientation and medical history among Iranian people with Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Congenital Adrenal Hyperplasia. vol. 92. Elsevier Inc; 2017. doi:10.1016/j.jpsychores.2016.12.002.
- [43] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* 2006;2:148–62. doi:10.1016/j.jpuro.2006.03.004.
- [44] Fertility rates in female patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 2 Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med* 1987;316:178–82.

Table 1. General characteristics of the selected studies

Article	Country	Study Design	Population sample	n	Evaluation Method
Frisén et al. [30]	Sweden	Case-Control	CAH Control	62 62	Self-report questionnaire and Psychological General Well Being (PGWB)
Brinkmann et al. [29]	Germany	Retrospective cohort	CAH sw CAH sv	8 3	Self-report questionnaire and Brief Symptoms Inventory (BSI)
Gastaud et al. [26]	France	Cross-sectional	CAH Control	35 69	Personalized interview and Female Sexual Function Index (FSFI) and Kinsey.
Hines et al. [31]	United Kingdom	Cross-sectional	CAH Control	16 15	Self-report questionnaire
Stikkelbroeck et al. [28]	Netherlands	Case-Control	CAH sv	6	Interview with sexologist who had no involvement with the patient

Boyle et al. [27]	United Kingdom	Cross-sectional	CAH	19	Interview with therapist blinded with respect to the group of diagnosis
			Control	17	
Zucker et al. [32]	Canada	Cross-sectional	CAH sw	19	Interview with psychologist or psychiatrist in a private room and a self-report questionnaire (Zuckerman's Heterosexual Experience Scale, modified) ^h
			CAH sv	12	
			Control	15	
Dittmann et al. [33]	Germany	Cross-sectional	CAH sw	12	Interview with yes/no answers
			CAH sv	20	
			Control	14	
Mulaikal et al. [44]	USA	Retrospective cohort	CAH sw	40	Self-report questionnaire
			CAH sv	40	
Gupta et al [25]	India	Retrospective cohort	CAH sw	17	Interview and structured questionnaire
			CAH sv	33	
<hr/>					
Meyer Bahlburg et					

al[38]	USA	Case Control	CAH sw	38	Interview with psychologist or psychiatrist and Kinsey Rating Scale
			CAH sv	21	
			CAH nc	80	
			Control	22	
Khorashad et al [42]	Iran	Retrospective Cohort	CAH	18	Structured questionnaire
Fagerholm et al [40]	Finland	Retrospective Cohort	CAH sw	12	Questionnaire FSFI
			CAH sv	3	
Lesma et al [41]	Italy	Case Control	CAH	12	Self reported questionnaire FSFI and Female Sexual Distress Scale (FSDS)
			Control	11	

sw: salt-wasting; sv: simple virilizing; nc non-classic

Table 2. Sexual orientation in relation to Prader staging

	Prader staging			Control
	I-II	III	IV-V	
N	10	11	14	69
Homosexual inclination	0	1	6	4
n (%)		(9%)	(43%) ^{a,b}	(5.7%)

^a Heterosexual patients; ^b Bisexual patients.

Table 3. Sexual orientation of patients with CAH

Article	Population Sample	Sexual Orientation	N	% ^a	P-Value
Frisén et al. [30]	CAH ^c	Heterosexual ^d	43	69.4	0.005 ^c
		Bisexual ^f	7	11.3	
		Homosexual ^g	3	4.8	
		Unknown	9	14.5	
Brinkmann et al. [29]	CAH sw ^h	Heterosexual	4	50	-----
		Bisexual	2	23	
		Homosexual	1	12,5	
		Undefined ⁱ	1	12,5	
	CAH sv	Heterosexual	3	100	
Gastaud et al. [26]	CAH	Homosexual inclination ^j	7	20	<0.02 ^k
	Control		4	5.7	and <0.05 ^l
Hines et al. [31]	CAH	Heterosexual	11	68.7	0,026 ^c
		Bisexual	4	25	
		Homosexual	1	6.3	
		Control	15	100	
Stikkelbroeck et al.[28]	CAH sw	Heterosexual	4	66,7	-----
		Bisexual	2	33,3	
Boyle et al. [27]	CAH	Homosexual relationship ⁿ	2	10.5	-----
		Homosexual desires ^o	3	16	
	Control	Heterosexual	17	100	
Zucker et al. [32]	CAH sw	Heterosexual	12/18	66.7%	0.041
		Non-heterosexual	1/18	5.6	

ACCEPTED MANUSCRIPT

		Not applicable	5/18	27.8%	
	CAH sv	Heterosexual	1	100%	
		Non-heterosexual	0	0	
		Not applicable	0	0	
Dittmann et al.[33]	CAH sw	Homosexual	2	17	-----
	CAH sv		2,5	12	
	Control	Heterosexual	14	100	
Mulaikal et al. [44]	CAH sw	Heterosexual	21	52,5	-----
		Homosexual/bisexual	1	2,5	
		Unknown	18	45	
	CAH sv	Heterosexual	2	62,5	
		Homosexual/bisexual	3	7,5	
		Unknown	12	30	
Gupta et al [25]	CAH	Heterosexual	14/19	73,7	-----
		Homosexual	2/19	10,5	
		Unknown	3/19	15,8	
Meyer-Bahlburg [38]	CAH sw	Homosexual	6/38	15,8	0,037
		Heterosexual	32/38	84,2	
	CAH sv	Homosexual	1	4,8	
		Heterosexual	20	95,2	
	CAH nc	Homosexual	9/80	11,2	
		Heterosexual	71/80	88,8	
Khorashad et al [42]	CAH	Heterosexual	3/5	60	-----
		Homosexual	2/5	40	
Fagerholm et al [40]	CAH	Homosexual	1/7	14,3	-----
		Heterosexual	6/7	85,7	
Lesma et al [41]	CAH	Heterosexual	10/11	90,9	-----

ACCEPTED MANUSCRIPT

	Homosexual	1/11	9,1
Control	Heterosexual	11/11	100

^a Percentages of the entire sample, rounded up to the first decimal point. ^b Mean \pm standard deviation. ^c Patients with CAH with no description of the subtype.

^d Patients considered heterosexual. ^e P-value found by comparing the frequency of homosexuals/bisexuals in the sample with that in the control group. ^f Patients considered bisexual. ^g Patients considered homosexual. ^h Patients with the salt-wasting form of CAH. ⁱ Patients who are unaware of their sexual orientation. ^j Patients with erotic dreams and fantasies of a homosexual nature were classified as having homosexual inclination. ^k P-value for comparison with the group control. ^l P-value for comparison with the patients with Prader I-III. ^m Sexual orientation scale ranging from 2 to 10, with lower values indicating more obvious heterosexual orientation. ⁿ Patients who reported having homoerotic relationships. ^o Patients who reported feeling attracted to individuals of the same sex.

Table 4. Sexual orientation in relation to the CYP21A2 allele.

	Null	I2splice	I172N	Heterogenous	V281L	Control
n	14	15	25	3	5	62
Heterosexual ^a	5	10	21	2	5	56
Bisexual ^b	3	2	1	1	0	0
Homosexual ^c	2	1	0	0	0	1
Unknown	4	2	3	0	0	5
Bisexual/ Homosexual	50%	30%	5%	33%	0	2%
(%) ^d						
p-value	0.0001	0.02	0.5	0.2	0.1	-----

Based on Frisén et al. [30] ^a Heterosexual patients; ^b Bisexual patients; ^c Homosexual patients; ^d Percentage of bisexual and homosexual patients in relation to the overall sample.

Apêndice D – Artigo publicado: “Overactive Bladder in Children”

OVERACTIVE BLADDER IN CHILDREN

Rhathana Gondim Oliveira,¹ Ubirajara Barroso Jr²

¹ University Hospital Professor Edgard Santos, Salvador, Brazil

² Unit of Uro Nephrology and Discipline of Urology, Bahiana School of Medicine and Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

*Correspondence to: ubarroso@uol.com.br

Disclosure: The authors have declared no conflicts of interest.

Received: 05.01.18 **Accepted:** 19.03.18

Citation: EMJ Urol. 2018;(6):XX-XX.

ABSTRACT

Overactive bladder (OAB) is clinically defined as the presence of urinary urgency and may be associated with diurnal urinary incontinence, frequency, and enuresis, and/or constipation, in children aged 5-10 years, the prevalence is 5-12%. Association with emotional disorders is widely described in the literature. Constipation is associated with voiding symptoms because of crosstalk between the gastrointestinal tract and the urinary tract. OAB is believed to be multifactorial. Correct functioning between the pontine micturition centre, the periaqueductal grey matter, anterior cingulate gyrus, and prefrontal cortex is important for correct voiding development and the process of maturation. Patients with OAB have greater anterior cingulate gyrus activity and deactivation of the pontine micturition centre urinary inhibition process, leading to a greater frequency of bladder repletion sensation. Urotherapy is the first treatment to be initiated and aims to change behavioural patterns in these patients. Other treatment options are anticholinergics, with oxybutynin being the most widely studied, but also described is the use of tolterodine, darifenacin, and mirabegron. Alternative treatments, such as nerve stimulation in the parasacral or the posterior tibial area, have shown improvement of symptoms in comparative studies with conventional drug treatment, and, in refractory cases, botulinum toxin A is an option. In this article, we review the pathophysiology, associated conditions, and aspects related to diagnosis and treatment of OAB.

Keywords: Children, constipation, incontinence, lower urinary tract dysfunction, overactive bladder,

INTRODUCTION

Overactive bladder (OAB) is a common lower urinary tract dysfunction in children, defined as the presence of “urinary urgency, usually accompanied by frequency and nocturia, with or without urinary incontinence, in the absence of urinary tract infection or other obvious pathology.”¹ Clinically, urgency is commonly associated with daytime urinary incontinence and frequency; however, it may be due to voiding postponement and bladder overdistension.^{2,3}

OAB is not associated with neurological and anatomical alterations of the lower urinary tract. The overall prevalence ranges from 1.5-36.4%; it is known that the peak incidence occurs between 5 and 7 years of age, with a higher prevalence in males.^{4,5} The quality of life of these patients may be

sphincter may, by negative feedback, reduce the rectal transit.^{6,8} Also, the hard mass of stool in the rectum could compress the bladder and modify its function.⁹⁻¹¹ Obese children have a higher incidence of OAB when compared to eutrophic children. Studies suggest that there may be a frontal lobe disinhibition, justifying this phenomenon.^{10,12} Children with sickle cell and institutionalised children also have a higher prevalence of OAB.² This article will review the pathophysiology, associated conditions, and aspects related to diagnosis and treatment of OAB.

PATHOPHYSIOLOGY

The pathophysiology of OAB is not completely understood and is believed to be multifactorial. One theory is that the urgency and related symptoms stem from a cortical immaturity of the centres responsible for controlling urination.¹⁴ Supporting this hypothesis, voluntary and co-ordinated urination is developed over time. In the first 2 months of life, the child voids once per hour with an intermittent flow. In this phase, the voiding is mainly controlled by the brainstem.^{15,16} From the first to the third year of life, cortical inhibitory pathways and the pontine micturition centre along with periaqueductal grey matter, anterior cingulate gyrus (ACG), and the autonomic, somatic, and sensorial autonomic nervous systems are being developed, and urination becomes

voluntary.^{10,11} With the child’s development, the prefrontal cortex would typically start to have top-down control over more primitive afferent pathways of the brain, such as the limbic and paralimbic system. The child may also experience voiding urgency by deciding not to urinate as part of a behavioural dysfunction. Similarly to lack of attention, voiding postponement may be the result of a behavioural dysfunction or neurophysiological immaturity. Children with oppositional defiant disorder who have difficulty following commands often refuse to go to the toilet to void or defecate, and may be affected by functional faecal incontinence.^{1,15} Unfortunately, little is to be found in the literature on the neurofunctional assessment of these patients, but there seems to be hypoactivation of the prefrontal cortex.^{10,11} In situations of voiding postponement, the child engages in techniques such as tightening the penis, which stimulates the dorsal nerve of the penis and thus causes the external urethral sphincter to contract and the bladder to relax.

Patients with OAB seem to have a greater ACG activity and a deactivation of the pontine micturition centre urinary inhibitory process, leading to a higher frequency of bladder repletion sensation.¹ Therefore, a hyperactive ACG may lead to a greater responsiveness to bladder filling and, consequently, to urgency.

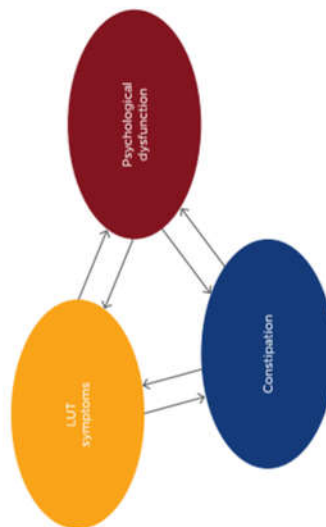


Figure 1: Multifactorial pathophysiology of bladder, bowel, and brain dysfunction. LUT: lower urinary tract.

CLINICAL HISTORY AND DIAGNOSIS

The clinical history should include family history, neuropsychomotor development, voiding and bowel training, urinary tract infection (UTI) history, school performance, and the child's behaviour and psychosocial development.²¹ It was recently demonstrated that there is an association between mothers and daughters with OAB.²² The intestinal constipation should be investigated and evaluated through the Bristol Stool Diary and the Roma III or IV score.⁸

OAB occurs during the bladder storage stage. However, it may be accompanied by changes in the voiding phase, such as dysfunctional voiding, diurnal and a bowel diary. The US should measure the post-void residual (PVR) and the bladder wall thickness and evaluate the rectal distension (≥2 cm suggests faecal impaction).¹⁸ The PVR is different according to age. The PVR is considered high in children 4–6 years old if it is ≥30 mL or >21% of bladder capacity, and in children 7–12 years old if it is ≥20 mL or >15% bladder capacity.⁷

A patient with OAB has a bell-shaped or tower-shaped uroflowmetry curve, which suggests urinary urgency (Figure 2).¹ A urodynamic study should be reserved for those cases where there is failure after treatment or for patients who have signs of non-neurogenic bladder or even myogenic failure.^{23,24}

The bladder diary consists of the record of frequency and urine volume and of daytime urinary incontinence for a period of 48 hours. The expected bladder capacity is calculated by $[(\text{Age (years)} + 1) \times 30 \text{ mL}]$. The International Children's Continence Society (ICCS) defined as increased daytime urinary frequency as ≥8 times per day and decreased daytime urinary frequency as 3 times per day.² The bowel diary is made using the Bristol Stool Scale, also for a period of 7 days. Tools such as the Dysfunctional Voiding Symptom Score (DVSS), the Vancouver Symptom Score for Dysfunctional Elimination Syndrome (VSSDES) questionnaires, and ROMA III and IV should be used. The VSSDES can indicate diagnostic validity. The cut-off point is 11 with a threshold diagnostic sensitivity and specificity of 80% and 91%,

respectively.²⁵ In the DVSS questionnaire, levels above six for girls and nine for boys are considered suggestive of lower urinary tract dysfunction.²⁶

TREATMENT

Standard Urotherapy

Urotherapy is a very important measure in the treatment of OAB and is considered the first line of treatment. It consists of dietary hygiene changes regarding fluid intake, an adequate interval between urinations, adequate positioning to void, and defecation where the feet are supported on a flat surface with attention to the perineal musculature so that there is co-ordination between pelvic floor relaxation and bladder contraction.⁸ Caffeine, chocolate, and citrus foods can be avoided because they may stimulate the urgency symptom, although there is a low level of scientific evidence for these measures.^{23,24,26} The approach to constipation should be aggressive through hydration and fibre intake. We treat all constipated children with polyethylene glycol (PEG 3350). Initially, we treat faecal impaction at a dose of 1.0–1.5 g/kg/day (maximum dose of 100 g/day) for at least 2 months. The child should be encouraged to stay in the bathroom for 15–20 minutes at regular times.⁸

Anticholinergics

Anticholinergics are the first line of medical treatment for children who maintain OAB after urotherapy.² All anticholinergics may have side effects, such as dry mouth, constipation, blurred vision, urinary retention, plethora, dizziness, and delirium, especially at high doses. Oxybutynin is the most common drug and can be given as either immediate release (IR) or extended release (ER) with a recommended dose of 0.3–0.6 mg/kg.² van Arendonk et al.²⁷ retrospectively analyzed 27 patients with daytime urinary incontinence who used IR oxybutynin and switched to slow ER oxybutynin. A total or partial improvement of symptoms was observed in 13 of the 27 patients with an increased voided volume (33% versus 53%; $p < 0.01$) and an improved bladder capacity (55% versus 70%; $p = 0.03$).²⁸ Intravesical administration is an alternative that allows for higher doses, with fewer adverse effects. However, this method is of little use because the children do not undergo intermittent catheterisation.²⁹ Toleridine is also available in two formulas, and some studies suggest a good efficacy and good tolerability in children.^{30,31} Bolduc et al.³² demonstrated that

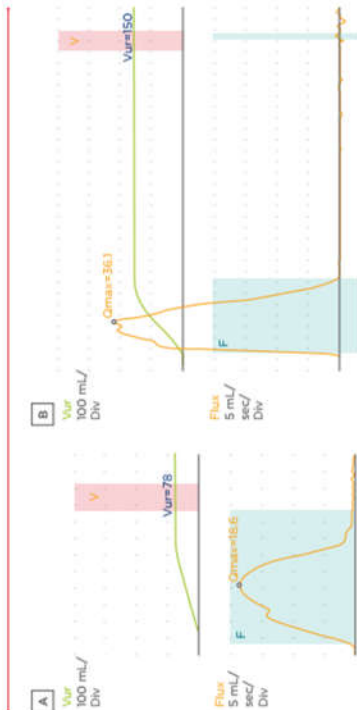


Figure 2: Uroflowmetry curves. A) Bell-shaped curve; B) Tower-shaped curve.

77% of the children using tolterodine because of non-tolerability of oxybutynin proceeded without significant side effects. Tolterodine IR is available in doses of 1 mg or 2 mg, while ER is 2 mg or 4 mg. Studies comparing the results of oxybutynin OAB and treated them with mirabegron for tolterodine in children with OAB are limited; however, they suggest that tolterodine is at least as effective as oxybutynin.³³ Fesoterodine is the most recent long-acting antimuscarinic and is available in 4 mg or 8 mg. It is recommended for children weighing >25 kg and it is well-tolerated by children and adolescents.³⁴ Solifenacin is a slow-acting antimuscarinic available in a dose of 5 mg or 10 mg. Hoebcke et al.³⁵ demonstrated a total response rate of 85% and presence of adverse effects in 6.5% of patients with the use of solifenacin. Darifenacin is an antimuscarinic with a more selective action with less adverse effects on the central nervous system.³ A combined therapy of two antimuscarinics (such as oxybutynin and tolterodine) is also an option; a previous study showed that the combined drugs showed an improvement in urinary continence, and 63% of patients had moderate adverse effects, but not enough to stop the medication.³⁶

Neuromodulation

There is a hypothesis that electrical neural stimulation (ENS) stimulates the nerves of the bladder, spinal cord, and central nervous system. The mechanism of action is still uncertain. There may be a local effect with activation of the bladder C fibres, or a spinal effect with sympathetic activation and/or parasympathetic inhibition.⁴ Dasgupta et al.³⁷ conducted positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in eight patients with Fowler's syndrome and eight healthy controls to map the brain function of these patients during full bladder and the modulation during sacral nerve stimulation. In healthy controls, there was an increase in midbrain function and chromogranin A during full bladder. The Fowler's syndrome patients had no increase in brainstem activity, despite the increase in chromogranin A function in the absence of neuromodulation.

Mirabegron is the β_3 agonist approved for treatment of OAB in adults and has few studies of its use in children.³ It increases bladder capacity without changing the bladder pressure and PVR and works by promoting smooth muscle relaxation through the increase of cyclic

The hypothesis is that neuromodulation assists in the re-establishment of voiding desire and the voiding capacity of patients.⁴⁴

The main types of ENS are a) parasacral transcatheter electrical nerve stimulation (TENS),^{33,43,44} b) posterior tibial nerve stimulation (PTNS),^{33,43,44} and c) stimulation by sacral implantation.⁴⁴ In the TENS, two surface electrodes are placed on S3 level, whereas in the PTNS a 34-gauge needle is placed two fingers above the medial malleolus. Quintillano et al.⁴⁵ carried out a review study in which patients undergoing ENS showed complete resolution of OAB symptoms, urgency, and daytime incontinence in 31-78%, 25-84%, and 13-84% of patients, respectively. Randomised studies have shown TENS to be an effective method in the resolution of OAB symptoms in children and adolescents.^{42,48} The rate of complete resolution of symptoms with TENS is around 60%, with a recurrence rate of 10%.^{45,46}

Borch et al.⁴⁸ randomised 51 patients to three treatment groups. Group 1 received TENS plus active oxybutynin administration, Group 2 received TENS plus placebo oxybutynin administration, and Group 3 received placebo TENS plus active oxybutynin administration. All three groups experienced a positive effect in terms of decreasing urinary incontinence, incontinence severity, and urinary frequency, and improving maximum and mean bladder capacity, but in Group 3 one-third of the patients had urinary retention, which did not happen in Group 1; this signalled the importance of TENS in bladder emptying. Group 1 had a more significant improvement for daytime urinary incontinence ($p<0.01$), severity of urinary incontinence ($p<0.05$), and urinary frequency ($p<0.001$) when compared to the other groups.⁴⁸

More recent studies have compared established treatments for OAB and TENS. Quintillano et al.⁴⁷ analysed two methods for the treatment of OAB in children: a) oxybutynin plus sham scapular electrical therapy, and b) TENS plus placebo. They demonstrated that TENS is as effective as oxybutynin for the treatment of OAB. In the oxybutynin group, there was a decrease in voiding frequency, but the TENS group showed an improvement in constipation. Adverse effects were only present in the oxybutynin group and resulted in treatment discontinuation in 13.3% of the patients.⁴⁷

TENS can also be used in the treatment of constipation. Veiga et al.⁴⁹ demonstrated that

TENS resolved 60% of cases of constipation in patients with OAB, although it was unrelated to any improvement in OAB. Two other randomised studies have already been completed. In one study, the participants who received 20-minute TENS sessions demonstrated increased colonic transit time compared with a control group.⁵⁰ The second study was a double-blind, controlled study that evaluated the acute effects of TENS on rectal motility and it showed that after TENS the bowel contractions improved.⁵¹

The PTNS approach is well tolerated in children, and studies have shown that it is an effective method in the treatment of OAB.⁵² Initial studies have demonstrated an improvement in complete resolution of OAB symptoms by 56-100%.⁵³ The rate of complete resolution of symptoms was significantly higher in the TENS group compared to the PTNS group (70% versus 9%).⁵³ Boudaoud et al.⁵⁴ analyzed PTNS versus sham treatment and concluded that, despite the improvement of urodynamic parameters in the PTNS group, there was no difference in clinical results between the two groups. Peters et al.⁵⁵ conducted a randomised, multicentre study comparing PTNS and tolterodine ER and found a similar reduction in urinary frequency, severity of urgency, and increased voiding volume.

We recommend ENS in cases of standard urotherapy failure because there are no direct side effects and a higher effectiveness against the OAB and constipation. The sacral implant is performed through percutaneous transforaminal access to stimulate the S3 nerve.^{54,55} Roth et al.⁵⁶ demonstrated complete or >50% improvement in 88% of children. Of these, 63% had nocturnal enuresis, 89% improved daytime urinary frequency, and 59% had constipation.⁵⁷ However, because of the high rate of reoperations, this method is limited to patients who are refractory to the other methods.

Botulinum Toxin A

Botulinum toxin A acts in the neuromuscular junction preventing the action of acetylcholine and adenosine 5'-triphosphate on the parasympathetic presynaptic terminations, promoting chemically reversible desensitisation and flaccid paralysis of the muscle.⁵⁸ The effect begins 5-7 days after injection and can last for about 6 months. The botulinum toxin A injection is a viable option for patients with refractory OAB, but few studies have been performed for non-neurogenic patients.

Hoebeke et al.⁵⁹ reported a study with 21 children with non-neurogenic OAB in which 100 U of botulinum toxin were given at 15 injection sites in the bladder wall. Few adverse effects were reported, with a complete success rate of 42% in the first application, a 61% increase in bladder capacity ($p<0.001$), and 11% recurrence within 1 year.⁵⁹ It should be used in children 23 years of age at the dose of 5-10 U/kg. It is contraindicated in patients with peripheral motor neuropathy, neuromuscular junction disorders, UTI, uncorrected coagulopathy, and in pregnant women. The adverse effects are pain, UTI, haematuria, and autonomic dysreflexia. Around 2-9% of patients may present postprocedure transient acute urinary retention requiring clean intermittent catheterisation at this stage.³

CONCLUSION

OAB is a common clinical entity in children and knowledge of the neurophysiology factors of voiding provides information that helps to manage it. The diagnosis is clinical and should be complemented with a bladder diary, US of urinary tract with PVR evaluation, and uroflowmetry. Treatment should start with urotherapy, and in refractory cases TENS, PTNS, and medications can be included. If the symptoms persist, botulinum toxin A and sacral neuromodulator implants may be alternatives.

REFERENCES

- Haylen et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Floor Dysfunction. *NeuroUrology*. 2010;29:4-20.
- Austin PF et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *NeuroUrology*. 2016;35(4):471-81.
- Franco I. Overactive bladder in children. *Nat Rev Urol*. 2016;13(9):520-32.
- de Wall LL, Hoesackers JP. Effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome. *Res Rep Urol*. 2017;9:145-57.
- Ramsey S, Beldus S. Review overactive bladder in children. *Can Urol Assoc J*. 2017;10(2 Suppl 1):S74-9.
- Chaitrinaro F et al. Impact of urinary incontinence and overactive bladder on quality of life. *Eur Urol*. 2003;43(5):533-8.
- Milson I et al. Global prevalence and economic burden of urgency, urinary incontinence: A systematic review. *Eur Urol*. 2014;65(1):79-95.
- Zorn BH et al. Urinary incontinence and depression. *J Urol*. 1999;162(1):82-4.
- Fitzgerald MP et al. Childhood urinary symptoms predict adult overactive bladder symptoms. *J Urol*. 2006;175(3 Pt 1):989-93.
- Sampaio AS et al. Are lower urinary tract symptoms in children associated with urinary symptoms in their mothers? *J Pediatr Urol*. 2017;13(3):269.e1-e6.
- Santos DJ et al. Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(1-2 Suppl): S64-72.
- Veiga M et al. Constipation in children with isolated overactive bladder. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6 Pt A):945-9.
- Wolfe-Christensen C et al. Bladder and bowel dysfunction: Evidence for multidisciplinary care. *J Urol*. 2013;190(5):1964-8.
- Franco I. Pediatric overactive bladder syndrome. *Psychopharmacol Nat Rev Urol*. 2016;13(9):520-32.
- de Wall LL, Hoesackers JP. Effectiveness of percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder syndrome. *Res Rep Urol*. 2017;9:145-57.
- Ramsey S, Beldus S. Review overactive bladder in children. *Can Urol Assoc J*. 2017;10(2 Suppl 1):S74-9.
- Chaitrinaro F et al. Impact of urinary incontinence and overactive bladder on quality of life. *Eur Urol*. 2003;43(5):533-8.
- Milson I et al. Global prevalence and economic burden of urgency, urinary incontinence: A systematic review. *Eur Urol*. 2014;65(1):79-95.
- Zorn BH et al. Urinary incontinence and depression. *J Urol*. 1999;162(1):82-4.
- Fitzgerald MP et al. Childhood urinary symptoms predict adult overactive bladder symptoms. *J Urol*. 2006;175(3 Pt 1):989-93.
- Sampaio AS et al. Are lower urinary tract symptoms in children associated with urinary symptoms in their mothers? *J Pediatr Urol*. 2017;13(3):269.e1-e6.
- Koff SA et al. Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincteric obstruction. *J Urol*. 1979;121(3):373-6.
- Koff SA et al. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urology*. 1998;160(3 Pt 2):1019-22.
- Fraga LGA et al. Obesity and lower urinary tract dysfunction in children and adolescents: Further research into new relationships. *J Pediatr Urol*. 2017;13(4):287.e1-e6.
- Feldman AS, Bauer SB. Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(2):139-47.
- Durol BP et al. A survey of voiding dysfunction in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *J Urol*. 2003;170(4 Pt 2):1521-4.
- Logan BA et al. Voiding dysfunction related to adverse childhood experiences and neuropsychiatric disorders. *J Pediatr Urol*. 2014;10(4):634-8.
- Griffiths D et al. Brain control of normal and overactive bladder. *J Urol*. 2005;174(5):1862-7.
- Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency and urge incontinence: Evidence from functional brain imaging. *NeuroUrol Urodyn*. 2006;27(16):466-74.
- Kavia RB et al. Functional imaging and the central control of the bladder. *J Comp Neurol*. 2005;493(1):27-32.
- Sousa AS et al. Enuresis and overactive bladder in children: What is the relationship between these two conditions? *Int Braz J Urol*. 2016; pp.2231-3.

- 42(4):798-802.
30. Barroso U Jr et al. Comparative analysis of the symptomatology of children with lower urinary tract dysfunction in relation to objective data. *Int Braz J Urol.* 2006;32(1):70-6.
31. Bael A et al. The relevance of urodynamic studies for urge syndrome and dysfunctional voiding: A multicenter controlled trial in children. *J Urol.* 2008;180(4):1486-95.
32. Afshar K et al. Development of a symptom score for dysfunctional elimination syndrome. *J Urol.* 2009;182(4 Suppl):1939-43.
33. Bartkowski DP, Doubrava RG. Ability of a normal dysfunctional voiding symptom score to predict uroflowmetry and external urinary sphincter electromyography patterns in children. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 1):1980-5.
34. Kakizaki H et al. Pathophysiological and therapeutic considerations for non-neurogenic lower urinary tract dysfunction in children. *Low Urin Tract Symptoms.* 2016;8(2):75-85.
35. van Arendonk KJ et al. Improved efficacy of extended release oxybutynin in children with persistent daytime urinary incontinence converted from regular oxybutynin. *Urology.* 2006;68(4):862-5.
36. Bolduc S et al. The use of tolterodine in children after oxybutynin failure. *BJU Int.* 2003;91(4):398-401.
37. Podnar S, Vodusek DB. Lower urinary tract dysfunction in patients with peripheral nervous system lesions. *Handb Clin Neurol.* 2015;130:203-24.
38. Kelleher C et al. Comparative efficacy and tolerability of solifenacin 5mg versus oral antimuscarinic agents in overactive bladder (OAB): A systematic literature review (SLR) and mixed treatment comparison (MTC). *Value Health.* 2014;17(7):A466.
39. Nijman RJ. Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children. *Urology.* 2004;63(3 Suppl 1):45-50.
40. Malhotra B et al. Dose-escalating study of the pharmacokinetics and tolerability of fesoterodine in children with overactive bladder. *J Pediatr Urol.* 2012;8(4):336-42.
41. Hoebeke P et al. Solifenacin for therapy resistant overactive bladder. *J Urol.* 2009;182(4 Suppl):2040-4.
42. Blais AS et al. Prospective pilot study of mirabegron in pediatric patients with overactive bladder. *Eur Urol.* 2016;70(1):9-13.
43. Barroso U Jr, Lordelo P. Electrical nerve stimulation for overactive bladder in children. *Nat Rev Urol.* 2011;8(7):402-7.
44. Dasgupta R et al. Changes in brain activity following sacral neuromodulation for urinary retention. *J Urol.* 2005;174(6):2268-72.
45. Dmochowski RR, Gomelsky A. Update on the treatment of overactive bladder. *Curr Opin Urol.* 2011;21(4):286-90.
46. Lordelo P et al. Prospective study of transcutaneous parasacral electrical stimulation for overactive bladder in children: Long-term results. *J Urol.* 2009;182(6):2900-4.
47. Quintiliano F et al. Transcutaneous parasacral electrical stimulation vs oxybutynin for the treatment of overactive bladder in children: A randomized clinical trial. *J Urol.* 2015;193(5 Suppl):1749-53.
48. Yang S et al. Diagnosis and management of bladder bowel dysfunction in children with urinary tract infections: A position statement from the International Children's Continence Society. *Pediatr Nephrol.* 2017. [Epub ahead of print].
49. Borch L et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation combined with oxybutynin is superior to monotherapy in children with urge incontinence: A randomized, placebo controlled study. *J Urol.* 2017;198(2):430-5.
50. Veiga ML et al. Parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation for overactive bladder in constipated children: The role of constipation. *J Pediatr Urol.* 2016;12(6):396.e1-6.
51. Clarke MC et al. Decreased colonic transit time after transcutaneous interferential electrical stimulation in children with slow transit constipation. *J Pediatr Surg.* 2009;44(2):408-12.
52. Moeller Joensson I et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation increases rectal activity in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(1):80-4.
53. Hoebeke P et al. Percutaneous electrical nerve stimulation in children with therapy resistant nonneuropathic bladder sphincter dysfunction: A pilot study. *J Urol.* 2002;168(6):2605-8.
54. Hoebeke P et al. Transcutaneous neuromodulation for the urge syndrome in children: A pilot study. *J Urol.* 2001;166(6):2416-9.
55. Barroso Jr U et al. Posterior tibial nerve stimulation vs parasacral transcutaneous neuromodulation for overactive bladder in children. *J Urol.* 2013;190(2):673-7.
56. Boudaoud N et al. Management of refractory overactive bladder in children by transcutaneous posterior tibial nerve stimulation: A controlled study. *J Pediatr Urol.* 2015;11(3):138.e1-10.
57. Peters KM et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: Results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol.* 2009;182(3):1055-61.
58. Roth TJ et al. Sacral neuromodulation for the dysfunctional elimination syndrome: A single center experience with 20 children. *J Urol.* 2008;180(1):306-11.
59. Hoebeke P et al. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol.* 2006;176(1):328-31.

Apêndice E – Artigo aceito: “Gender identity in patients with 5-alpha reductase deficiency raised as females”

Accepted Manuscript

Gender identity in patients with 5-alpha reductase deficiency raised as females

Rodrigo Lessa Pena Nascimento, Ingrid Michele de Andrade Mesquita, Rhaiana Gondim, Robson Augusto Andrade Cardoso dos Apóstolos, Maria Betania Toralles, Luciana Barros de Oliveira, Ana Karina Canguçu-Campinho, Ubirajara Barroso, Jr.



PII: S1477-5131(18)30499-6

DOI: [10.1016/j.jpurol.2018.08.021](https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2018.08.021)

Reference: JPUROL 2956

To appear in: *Journal of Pediatric Urology*

Received Date: 11 November 2017

Accepted Date: 27 August 2018

Please cite this article as: Lessa Pena Nascimento R, de Andrade Mesquita IM, Rhaiana Gondim Augusto Andrade Cardoso dos Apóstolos R, Toralles MB, Barros de Oliveira L, Canguçu-Campinho AK, Barroso Jr U, Gender identity in patients with 5-alpha reductase deficiency raised as females, *Journal of Pediatric Urology* (2018), doi: 10.1016/j.jpurol.2018.08.021.

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Gender identity in patients with 5-alpha reductase deficiency raised as females

Rodrigo Lessa Pena Nascimento, Ingrid Michele de Andrade Mesquita, Rhaiana Gondim, Robson Augusto Andrade Cardoso dos Apóstolos, Maria Betania Toralles, Luciana Barros de Oliveira, Ana Karina Canguçu-Campinho, Ubirajara Barroso Jr
Disorders of sexual development multidisciplinary clinic, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

Funding: None.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Correspondence:

Ubirajara Barroso Jr
Av. Alphaville, Rua Pajuçara, 335
Alphaville 1
Salvador – Bahia – Brazil
41701015
+5571981334336
ubarroso@uol.com.br

Gender identity in patients with 5-alpha reductase deficiency raised as females**Summary**

Background and Objective- 5-alpha reductase deficiency (5-ARD) is a rare disorder of sex development. The lack of 5-alpha reductase, an enzyme that converts testosterone into dihydrotestosterone, results in external genitalia that may appear female, or predominantly male, albeit undervirilized, or, more often, ambiguous.

Methods- This study describes a series of patients with 5-ARD raised as female, focusing on aspects related to gender identity. Following a retrospective chart review, patients with 5-ARD were invited to return to the clinic to enable their gender identity to be assessed using an 11-item structured in-house questionnaire. The Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction was applied to patients who had initiated their sexual life.

Results- Six patients >15 years old with 5-ARD and raised as female were included. Most patients were diagnosed late: two before and four after puberty. The mean length of the phallus was 2.8cm (0.5-5.0). Reasons for seeing a doctor included genital appearance (n=3), amenorrhea/absence of breast development (n=2) and changes in gender role attitudes (n=1). According to the gender identity assessment, 4 patients identified as female, 1 as male and 1 as both genders. Only the patient identifying as male requested gender reassignment. Of the two patients who had initiated their sexual life, sexual satisfaction was found to be good in one and poor in the other due to vaginal discomfort during intercourse.

Conclusion- In the present series, the majority of undervirilized patients with a diagnosis of 5-alpha reductase type 2 deficiency raised as female were in complete conformation with being female, and described themselves as heterosexual. The more virilized patients were those least in conformity with their female assigned gender.

Keywords: disorder of sex development; 5-alpha reductase deficiency; gender identity, gender inadequacy, ambiguous genitali, intersex, gender

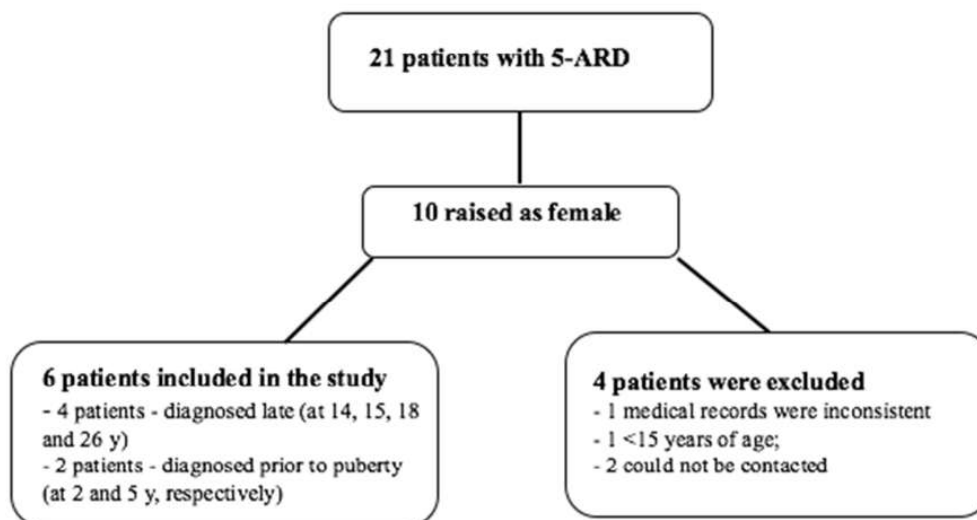


Figure 1: Fluxogram of the selection criteria

Introduction

5- α reductase type 2 deficiency (5-ARD) is a 46, XY disorder of sex development¹. In this rare autosomal recessive disorder, mutations of 5- α reductase type 2, an enzyme responsible for converting testosterone into dihydrotestosterone (DHT), result in the development of external genitalia with an appearance that may range from completely female to that of an undervirilized male; however, it is often ambiguous.

A feature that is peculiar to 5-ARD is that, whereas there is no reported gender inadequacy in individuals raised as male, the incidence of gender dysphoria in individuals raised as female is among the highest in any of the disorders of sex development, reaching around 63% of cases, as reported in a review article.² This high incidence of gender dysphoria is believed to

be related to the testosterone imprinting of the brain that occurs as a result of the high androgen levels to which the child is exposed in the uterus, in the first months of life or in puberty.³ Nevertheless, the biological factor alone does not explain why a proportion of these patients continue to identify as female. Social and cultural aspects, as well as those related to self-image, may play a decisive role in this process.⁴ Despite the common belief that children with 5-ARD should be designated male since such individuals tend to adapt well to that gender, sometimes, due to the weak virilization of the external genitalia, they are designated female. In view of the scarcity of data in the literature, it is impossible to reach any conclusion regarding the optimal conduct in such cases, since 5-ARD is a spectrum and its presentation diverse. Therefore, the objective of the present study was to assess the long-term follow-up of these patients diagnosed with 5-ARD and raised as female and describe their characteristics with respect to gender, sexual orientation and sexual function.

Materials and Methods

This was a retrospective study approved by this hospital's internal review board. Patients with 5-ARD attending the multidisciplinary clinic for disorders of sexual development between 1984 and 2015 were identified in the clinic's database. Diagnosis of 5-ARD was based on laboratory criteria, with a testosterone/DHT ratio >15 , and confirmed by identification of the gene mutation in three patients. Patients' demographic and anatomical characteristics, including age at diagnosis and at the time of the present study, the reason for having seen a doctor, the size of the phallus, the appearance of the external genitalia, the position of the gonads and any surgeries performed, were obtained by reviewing the medical records. The patients identified were contacted by telephone, e-mail or letter and invited to return to the multidisciplinary clinic for disorders of sex development. They were then

evaluated with respect to their gender identity status and sexual satisfaction using specific questionnaires.

An 11-item structured questionnaire developed in this institute (see Attachment #1) was used to evaluate gender identity. Although it is an instrument not validated in the literature, we feel the need to elaborate a questionnaire that allows the individual to identify its gender anywhere in the spectrum between the female and male, unlike the previous questionnaires, which are very dichotomous. A question about sexual orientation was included in the questionnaire. The female version of the Golombok-Rust Inventory of Sexual Satisfaction (GRISS) was used to evaluate sexual satisfaction in the patients who had already initiated their sexual life. The GRISS is a 28-item questionnaire with five possible responses and a possible score of 1-5 points for each question. Overall scores are obtained, as well as scores for each individual domain: infrequency of sexual intercourse, non-sexual communication, sexual dissatisfaction, sexual avoidance, non-sensuality, vaginismus and anorgasmia. Each raw score is converted into a scale that ranges from 1 to 9 in which the higher the score, the greater the sexual dysfunction. Scores of 1 to 4 are indicative of sexual satisfaction. All the patients were evaluated and followed up by the team psychologist.

Patients with 5-ARD, raised as female, who were over 15 years of age, who agreed to answer the study questionnaires and signed the informed consent form, were included in the study. Patients under 15 years of age and those whose medical records were incomplete were excluded. All the patients were invited to return to the multidisciplinary clinic for an interview and to complete the study questionnaires

All attempts to locate Patient #6 failed; however, it was decided to include that patient in the study, since, according to the data on the records, there was complete incongruity with respect to gender identity, resulting in a change being made to the patient's identity document, classifying him as male rather than female. Consequently, it was assumed that there was no further need to confirm the gender identity of this patient by having him complete the questionnaire.

In view of the small sample size, no statistical analysis was made of the results.

Results

Of a total of 21 patients with a diagnosis of 5-ARD initially identified in the database, 10 had been raised as female. Four patients were excluded from the study: one because the data in the medical records were inconsistent; one because the patient was under 15 years of age; and two because the patients could not be contacted. Therefore, six patients were included in the study. Four patients were diagnosed late (at 14, 15, 18 and 26 years of age, respectively) and only two patients were diagnosed prior to puberty (at 2 and 5 years of age, respectively). (Figure 1) The general data referring to these patients are shown in Table 1. Phallus length ranged from 0.5 cm to 5.0 cm. The gonads were located in the inguinal region in 4 patients and in the labioscrotal folds in 2 patients. Orchiectomy was performed prior to puberty in two cases. The motives that led the patients to see a doctor prior to the diagnosis of 5-ARD were a change in the appearance of the genitalia (n=3), amenorrhea/absence of breast development (n=2) and a change in social behavior (n=1). One patient had requested a sex change from female to male.

In relation to gender identity, four patients identified as female. One patient described a certain degree of conflict with her female condition, but felt that her body expressed her gender as female. One patient identified as male and had his identity document changed to reflect this (Table 2). These two patients were those in whom virilization of the external genitalia was the greatest. One was born with ambiguous genitalia and the other with perineal hypospadias. Patients were also asked about their sexual orientation and about which gender they were attracted to. Patients #1, 2, 4 and 5 considered themselves to be heterosexual, while patient #3 considered herself bisexual. When asked which sex they were most attracted to, the patients stated that they were more attracted to men than women, with patients #1, #4 and #5 being attracted only to men. Patient #6 was not interviewed.

Of the patients who remained female, two had already initiated their sexual life, with Patient #3 having a GRISS questionnaire score indicative of good sexual satisfaction, while Patient #4 had a score indicative of poor sexual satisfaction, with high scores in the domains of infrequency of sexual intercourse (8), sexual dissatisfaction (8), sexual avoidance (6), non-sensuality (5), vaginismus (6) and anorgasmia (5). (Table 3).

Discussion

Gender identity in patients with 5-ARD remains controversial. While there are no references in the literature regarding gender change in patients designated male, in those raised as female there is a strong likelihood that they will develop male gender identity².

In the present study, only one individual re-designated himself male. There are studies reporting a high rate of re-designation to male in such patients. In the study conducted of 18 patients raised as female, 17 identified as male⁵. Herdt & Davidson reported change to a

male social role in all five patients raised as female⁶. In a series reported by Mendonça et al. 12 out of 15 patients whose gender was assigned as female at birth adopted a male social role⁷. Nevertheless, according to a review study conducted by Cohen-Kettenis with 99 patients over 12 years of age diagnosed as 5-ARD and initially designated female, male gender identity developed in 63% of cases². Little is known on the factors that may affect this process of sexual orientation and sexual function.

The spectrum of 5-ARD is known to be broad and this is clearly seen from the phenotypic appearance. While some individuals are born with a penis that appears to have hypospadias, others are born with a vagina and an enlarged or even completely normal clitoris. This shows that 5-alpha reductase deficiency is not the same in all cases. The effect of this enzyme and the role of DHT in the brain are unknown. The present study shows that the two more virilized patients were those more likely to question their gender. 5-alpha reductase deficiency may not have been so prominent in these cases and consequently the effect of androgens on brain activity may have been greater, if DHT does indeed have such an effect⁸

During the intrauterine period, androgens are believed to exert a masculinizing effect on the brain and to play an important role in the development of male gender identity.⁹ Moreover, 5-ARD patients will go through virilization during puberty due to the increased gonadal production of testosterone and its conversion to DHT by 5-alpha-reductase type 1, which increases its expression during that phase of life.¹⁰ However, the fact is that regardless of the importance of the biological effect of androgens in the pre- or post-natal period, not all patients raised as female develop a male gender identity. The present data suggest that less virilized individuals may be more likely to identify as female. The type of mutation of the 5-alpha-reductase type 2 enzyme cannot in itself explain the determination of gender identity,

as shown in the study conducted by Mendonça et al. in which the same mutation identified in two individuals from the same family led to the formation of different gender identities.⁷

It seems obvious that in patients with a disorder of sex development the androgenic hormonal environment tends to promote more masculine behavior, and may result in male gender identity. **Although patients with 46, XX CAH identify themselves as females, those more virilized and salt wasters who are consequently more affected by high androgen levels, tend to exhibit behaviors more commonly identified in the male gender.**^{11,12,13} **Furthermore, despite the fact that the female gender is recommended in most 46,XX patients with CAH, those with Prader stage 4-5 designated male due to late diagnosis may identify with the male gender.**^{14,15} This androgenic environment promotes a series of brain and body actions; however, social and cultural conditions, as well as self-image, may play a decisive role. In addition, changes in phenotype and in behavior may raise gender doubts in the individual's family, friends and in him/herself regarding their identity.

Factors inherent to self-image and to cultural aspects cannot be ruled out. For example, more virilized individuals with considerable muscle mass, large hands and feet and an enlarged clitoris may question their relationship with the female condition. Meanwhile, in villages in the Dominican Republic and in Papua New Guinea, the third gender is a current concept and may deemphasize the male/female dichotomy.¹⁶ In addition, there are places in which there are social advantages to being male, facilitating the individual's orientation or tendency to that gender.

In relation to sexual orientation, of the five patients interviewed, two felt attracted to both men and women, although four described themselves as heterosexual. One noteworthy

aspect was that in the only case in which the patient requested to change to the male gender, his parents emphasized that their reason for seeing a doctor had been the masculinization of the patient's behavior. This finding is in agreement with the hypothesis raised by Cohen-Kettenis that male appearance and behavior in childhood (probably associated with greater prenatal exposure to androgens) renders a change in gender identity more likely in these patients.²

The limitations associated with the present study include the retrospective nature of the data, although, on the other hand, the patients completed the questionnaires in a private setting at the clinic. **The small sample size is also a limitation, but since it is a rare disease with limited experience worldwide, any additional experience is relevant.** Furthermore, although all the patients were provided with psychological support, the method of evaluating gender identity using a questionnaire is not an objective measure and it is possible that the answers do not reflect what the patient actually feels but, rather, are a means of meeting the expectations of their parents, of society or of the investigator. Another possible issue is that molecular analysis was conducted in only three of the patients. Nevertheless, diagnosis can be defined from a hormonal evaluation of DHT and testosterone, with molecular tests being particularly useful when hormone test results are inconclusive. Phallic size was measured only at the time of diagnosis and hence, the amount of phallic growth for age during and after pubertal years is unknown.

Conclusion

In the present series, the majority of undervirilized patients with a diagnosis of 5-alpha reductase type 2 deficiency raised as female were in complete conformation with being female, and described themselves as heterosexual. The more virilized patients were those

ACCEPTED MANUSCRIPT

least in conformity with their assigned gender. This study does not conclude that these patients should be designated female. On the contrary, there is evidence in the literature that permits us to suggest that the gender of choice should be male. However, the present results shows that the outcome can be favorable for mildly virilized patients with a diagnosis of 5-ARD who were raised as female. **Despite our small series**, our findings may be useful when counseling parents and patients whose disease was detected at a late stage.

There is no conflict of interest.

There is no funding source.

References

1. Hughes, I. A., Houk, C., Ahmed, S. F., & Lee, P. A.; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. (2006). Consensus statement on management of intersex disorders. *Archives of Disease in Childhood*, 91, 554-563.
2. Cohen-Kettenis, P. T. (2005). Gender change in 46, XY persons with 5 alpha-reductase-2 deficiency and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Archives of Sexual Behavior*, 34, 399-410.
3. Imperato-McGinley, J., Peterson, R. E., Gautier, T., & Sturla, E. (1979). Male pseudohermaphroditism secondary to 5 alpha-reductase deficiency - a model for the role of androgens in both the development of the male phenotype and the evolution of a male gender identity. *Journal of Steroid Biochemistry*, 11(1B), 637-645.
4. Houk, C. P., Damiani, D., & Lee, P.A. (2005). Choice of gender in 5 α -reductase deficiency: a moving target. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 18, 339-345.
5. Imperato-McGinley, J., Peterson, R. E., Gautier, T., & Sturla, E. (1970). Androgens and the evolution of male-gender identity among male pseudohermaphrodites with 5alpha-reductase deficiency. *New England Journal of Medicine*, 300, 1233-1237.
6. Herdt, G. H., & Davidson, J. (1988). The Sambia "turnim-man": sociocultural and clinical aspects of gender formation in male pseudohermaphrodites with 5-alpha-reductase deficiency in Papua New Guinea. *Archives of Sexual Behavior*, 17, 33-56.
7. Mendonca, B. B., Inacio, M., Costa, E. M., Arnhold, I. J., Silva, F. A., Nicolau, W., Bloise, W., Russel, D. W., & Wilson, J. D. (1996). Male pseudohermaphroditism due to steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. Diagnosis, psychological evaluation, and management. *Medicine*, 75, 64-76.

8. Filová, B., Ostatníková, D., Celec, P., & Hodosy, J. (2013). The effect of testosterone on the formation of brain structures. *Cells, Tissues, Organs*, 197, 169-177.
9. Bao, A. M., & Swaab, D. F. (2011). Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32, 214-226.
10. Wilson, J. D. (2001). Androgens, androgen receptors, and male gender role behavior. *Hormones and Behavior*, 40, 358-366.
11. Gastaud, F., Bouvattier, C., Duranteau, L., Brauner, R., Thibaud, E., Kuttan, F., & Bougnères, P. (2007). Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92, 1391–1396.
12. Berenbaum, S. A., & Beltz, A. M. (2011). Sexual differentiation of human behavior: effects of prenatal and pubertal organizational hormones. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32, 183-200.
13. Berenbaum, S. A., & Snyder, E. (1995). Early hormonal influences on childhood sex-typed activity and playmate preferences: implications for the development of sexual orientation. *Developmental Psychology*, 31, 31–42.
14. Furtado PS, Moraes F, Lago R, Barros LO, Toralles MB, Barroso U Jr. Gender dysphoria associated with disorders of sex development. *Nat Rev Urol*. 2012 Nov;9(11):620-7.
15. Chowdhury TK, Chowdhury MZ, Mili F, Hutson JM, Banu T. Gender identity shows a high correlation with Prader score in patients with disorders of sex development (DSD) presenting in mid childhood. *Pediatr Surg Int*. 2014 May;30(5):527-32.

16. Herdt, G. (1990). Mistaken Gender: 5-Alpha Reductase Hermaphroditism and Biological Reductionism in Sexual Identity Reconsidered. *American Anthropologist*, 92, 443-446.

ACCEPTED MANUSCRIPT

Table 1: Distribution of the patients in accordance with their clinical presentation, data on surgery and gender.

Patient #	Age at diagnosis (years)	Age at evaluation (years)	Gender assigned at birth	Reason for seeing a doctor	Phallus length	External genitalia	Position of gonads	Surgery, Age	Gender Reassignment?
1	15	32	Female	Increase in size of clitoris	3.0 cm	Labioscrotal folds not fused; 2 separate orifices	Inguinal	Orchiectomy + clitoroplasty + vaginoplasty at age 27	No
2	2	27	Female	Ambiguous genitalia	0.5 cm	Labioscrotal folds not fused; 1 perineal orifice	Labioscrotal folds	Orchiectomy, at age 2. Clitoroplasty + vaginoplasty at age 11.	No
3	18	25	Female	Amenorrhea, absence of breast development, increase in muscle mass	4.0 cm	Labioscrotal folds not fused; 2 separate orifices	Inguinal	Orchiectomy + Feminizing Genitoplasty at age 18.	No
4	26	40	Female	Amenorrhea, absence of breast development	3.0 cm	Labioscrotal folds not fused; 1 perineal orifice	Inguinal	Orchiectomy + Clitoroplasty at age 34. Vaginoplasty at age 36.	No
5	5	16	Female	Parents thought "vagina" was closed	1.5 cm	Labioscrotal folds not fused; 1 perineal orifice	Inguinal	Orchiectomy at age 7. Feminizing genitoplasty at age 8.	No
6	14	28	Female	Change in gender role attitudes	5.0 cm	Perineal hypospadias	Labioscrotal folds	No	Yes

Table 2: Answers to the in-house Gender Identity Questionnaire

Patient Identity Number	1	2	3	4	5	6
Age	32 years	27 years	25 years	40 years	16 years	Patient requested reassignment
How do you feel?	Woman	Woman most of the time	Woman	Woman	Woman	to male gender. Assumed to be completely
Are you happy with your gender?	Always	Most of the time	Always	Always	Always	dissatisfied
What gender were you assigned at birth?	Female	Female	Female	Female	Female	with female gender identity.
Have you ever thought about being of a different gender?	No	Yes, male	No	No	No	
Have you ever thought about changing your gender?	No	No	No	No	No	
Would you like to be different?	No	No	No	No	No	
Does your body express your gender?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	
Are you satisfied with your genitalia?	Yes	Yes	Yes	No	Yes	
What genitalia would you like to have?	Vagina	Vagina	Vagina	Vagina	Vagina	
What is your sexual orientation?	Heterosexual	Heterosexual	Bisexual	Heterosexual	Heterosexual	
What gender do you feel attracted to?	Only men	More men than women	More men than women	Only men	Only men	

Table 3: GRISS Raw scale scores

Domains	Patient #3	Patient #4
Infrequency of sexual intercourse	5	8
Non-sexual communication	5	1
Sexual dissatisfaction	1	8
Sexual avoidance	3	6
Non-sensuality	1	5
Vaginismus	1	6
Anorgasmia	4	5

Apêndice F – Artigo Aceito: “Evaluation of autonomic function in children and adolescents with overactive bladder”

International Braz J Urol



Evaluation of autonomic function in children and adolescents with overactive bladder

Journal:	<i>International Braz J Urol</i>
Manuscript ID	IBJU-2021-0177.R1
Manuscript Type:	Original Article
Keyword:	overactive bladder, urgency, heart rate variability, autonomic dysfunction

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/ibju-scielo>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Aims: Evaluate autonomic activity in children/adolescents with isolated overactive bladder.

Methods: Descriptive, analytical, non-interventional, cross-sectional study conducted between February 2017 and January 2018 with individuals aged between 5 and 17 years old, with overactive bladder (OAB group) or asymptomatic (control). Neurological or anatomical abnormalities, diabetes mellitus and kidney failure constituted exclusion criteria. The DVSS and the Rome III questionnaire were applied, and heart rate variability (HRV) was assessed. The chi-square test, Student's t-test, ANOVA and the Mann Whitney U test were used in the statistical analysis. **Results:** 41 patients with OAB and 20 controls were included. In the OAB group, there were more girls ($p=0.23$), more overweight/obese and constipated patients. The DVSS score was higher in the OAB group. HRV showed a higher heart rate variability at the frequency domain and LF/HF variation in the control group ($p=0.02$ and $p=0.05$ respectively). In the intergroup evaluation, LF (Hz) was predominant in the control group at the post-voiding evaluation moment ($p=0.03$). **Conclusion:** The control group demonstrated a physiological heart rate variation during the voiding process, with a predominance of sympathetic activity during urinary storage.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction

Overactive bladder (OAB) is characterized by the presence of urinary urgency, sometimes associated with daytime urinary incontinence and frequent urination. The OAB could be isolated or associated with others symptoms of lower urinary tract dysfunction (LUTD) such as voiding postponement and dysfunctional voiding (1). OAB is commonly found in children and adolescents, affecting around 5-12% of children aged between 5 and 10 years old and 0.5% of adolescents up to 18 years old (2–4). Urinary tract infections and vesicoureteral reflux are often present in cases of OAB. Constipation is also commonly associated with OAB, affecting around 60% of cases and defining a condition referred as bladder and bowel dysfunction (BBD) (5).

Micturition is divided in: 1) storage phase: coordinated by the sympathetic nervous system; 2) voiding phase: coordinated by the parasympathetic nervous system. The storage phase occurs as a result of norepinephrine action on the β_3 and α_1 receptors, promoting relaxation of the detrusor muscle and on the α_1 receptors, promoting contraction of the bladder neck. The voiding phase occurs as a result of acetylcholine action on the M3 muscarinic receptors leading to contraction of the detrusor muscle and on M2 inhibiting the effect of adenylyl cyclase to produce AMPc which leads to bladder relaxation. The somatic nervous system acts on the external urethral sphincter (6).

Few studies have evaluated autonomic activity in children with LUTD. Fazeli et al. reported that children with BBD (n=40) had less heart rate variability (HRV) in the frequency domain as well as less parasympathetic activity between the resting phase and bladder filling compared to the control group (7). However, this study is limited because of the

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

heterogeneous group of patients and because only a few variables of the HRV data were analyzed. Demir et al. analyzed 40 children with OAB and 28 controls. They revealed a better urinary dynamic function at the control group compared to the OAB group (8).

The understanding of the relationship between autonomic function and urinary dynamics (urodynamics) allows us to understand more about the pathophysiology of the LUTD. The present study was designed to evaluate autonomic activity in children with isolated OAB compared to the control group.

Material and Methods

This was a prospective, descriptive, analytical, non-interventional, and cross-sectional study conducted to evaluate children and adolescents aged between 5 and 17 years old attending a referral center for the diagnosis and treatment of LUTD between February 2017 and January 2018. The institution's internal review board approved the study protocol (59545316.7.0000.5544) and all of the children's legal relatives signed an informed consent form.

To be included in the OAB study group, patients had to have urinary urgency, with bell-or tower-shaped curve at uroflowmetry and no prior treatment for OAB. Patients with either neurological, cognitive or anatomical abnormalities; diagnosis of diabetes mellitus; kidney failure; hypertension or abnormal thyroid function were excluded from the study.

The urinary symptoms were evaluated using the Dysfunctional Voiding Scoring System (DVSS), validated for use in Brazilian Portuguese (9,10). Constipation was assessed using

1
2
3 the Rome III questionnaire. Participants with ≥ 2 Rome III criteria were considered
4
5 constipated. Body mass index (BMI) were measured in all cases.
6
7
8
9

10 While the patients with urinary urgency constituted the OAB group, individuals recruited in
11
12 the pediatric outpatient clinic of the same institute without urinary symptoms served as
13
14 controls and were submitted to the same measurements. The criteria for admission to the
15
16 control group were a DVSS score of 0 and no indication of constipation (Rome III).
17
18
19

20
21 All patients underwent analysis of HRV at three different moments: empty bladder (*pre-*
22
23 *voiding moment, pre VM*), full bladder (*full bladder moment, FBM*) and after voiding (*post-*
24
25 *voiding moment, post VM*). Measurements were performed using a Polar H10 heart rate
26
27 monitor that transmitted data via Bluetooth. Placement of the heart rate monitor was
28
29 performed by the same investigator in all participants. Heart rate data were recorded during 1
30
31 minute in three different phases: 1) After confirming that the child's bladder felt empty,
32
33 he/she was asked to sit quietly for five minutes. After resting, the heart rate monitor was
34
35 placed on the child's chest and the first measurement was taken (*pre VM*); 2) The full bladder
36
37 moment (FBM) was measured when the child referred urge to void. The child was asked to
38
39 rest for 5 minutes and then the data were recorded; 3) After spontaneous voiding into the
40
41 uroflowmeter, the child was once again was asked to sit down for five minutes before the
42
43 final data recording (*post VM*). The collected data was sent via e-mail to another investigator,
44
45 who was blinded about the study groups. The data was analysed by Kubios 2.2 software.
46
47
48
49
50
51

52
53 The data was processed in the Time and Frequency domains with their respective endpoints
54
55 being taken into consideration in the study.
56
57

58 1. Time domain analysis

59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- a. **Mean RR interval:** changes in the intervals between successive heartbeats (RR) in milliseconds (ms);
- b. **Mean HR:** heart rate beats (beat/minute – bpm)
- c. **SDNN:** standard deviation of normal to normal RR intervals recorded over an interval of time, expressed in milliseconds (ms);
- d. **pNN50:** the proportion of differences in successive RR intervals greater than 50 ms;

2. Frequency domain analysis

- a. High frequency (**HF**) component: variation between 0.15 to 0.4 Hz that corresponds to the respiratory modulation and is an indicator of parasympathetic function (vagal tone);
 - i. **(nu): normalized units;**
 - ii. **(Hz): hertz;**
- b. Low frequency (**LF**) component: variation between 0.04 and 0.15 Hz that is the result of the joint action of the vagal component and the sympathetic component with sympathetic predominance.
 - i. **(nu): normalized units;**
 - ii. **(Hz): hertz;**
- c. **LF/HF ratio:** this parameter reflects absolute and relative alterations between the sympathetic and parasympathetic components. LF/HF ratio ≥ 1 indicates sympathetic predominance.

Data analysis was conducted using the SPSS, version 22.0 for Windows. The Kolmogorov-Smirnov test was used to verify the normality of the data distribution. To analyze the parametric variables involved in HRV, ANOVA (intragroup analysis) and Student's t-test

1
2
3 (intergroup analysis) were used, while the Friedman test (intragroup analysis) and the Mann
4
5
6 Whitney U test (intergroup analysis) were used for the non-parametric variables.
7
8
9

10 **Results**

11
12
13
14
15 Sixty-one patients were recruited to this study, 41 to the OAB group and 20 to the control
16
17 group. In the OAB group, 23 were girls and the mean age was 9.54 years (range 5-15 years)
18
19 while in the control group, 8 were girls and mean age was 9.95 years (range 6-17 years).
20
21 However, there was no statistically significant difference between the groups regarding sex
22
23 and age ($p=0.24$ and $p=0.64$, respectively). Analysis of BMI showed that 2 patients were
24
25 underweight, 10 were of normal weigh, 9 were overweight and 9 were obese in the OAB
26
27 group compared to 1 underweight, 14 of normal weight and 4 obese participants in the
28
29 control group ($p=0.01$).
30
31
32
33
34

35
36 The mean DVSS score of the male's participants in the OAB group was 10.66 (95% CI: 8.96-
37
38 12.37) compared to 0 (95%CI: 0-0) for the control group ($p=0.008$) and the female's
39
40 participant in the OAB group was 11.04 (95%CI: 9.08-13.00) compared to 0 (95% CI: 0-0)
41
42 for the control group ($p=0.03$). In the OAB group, 19 patients were classified as constipated
43
44 compared to none in the control group.(Table 1).
45
46
47
48

49
50 Uroflowmetry showed lower Qavg in the OAB group 6.70 (95% CI: 5.16-8.24) compared to
51
52 11.46 (95% CI: 8.02-14.89) at the control group ($p=0.02$) and a higher interval between the
53
54 beginning to Qmax at the OAB group 8.22 (95%CI: 7.00-9.44) compared to 6.58 (95% CI
55
56 4.95-8.21) at the control group ($p=0.02$). (Table 2)
57
58
59
60

1
2
3 The intra-group analysis of time domain data, mean HR revealed a statistical difference in the
4 control group demonstrating higher frequency at the pre VM ($p=0,02$). The frequency domain
5 analysis revealed that LF (nu) had a higher score at the pre VM when compared to the FBM
6 and post VM ($p=0,01$) and the LF/HF was different at the prior to voiding moment when
7 compared to the FBM and post VM ($p=0,05$) in the control group. These data suggested a
8 sympathetic activity during the pre VM as physiologically expected. (Table 3)
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

19 Since there were more obese and constipated individuals in the OAB group an additional
20 analysis was performed to evaluate if these characteristics constituted confounding factors.
21

22 **When we analyzed only eutrophic patients, we identified a statistical significance of mean**
23 **RR ($p=0.02$) and the mean HR ($p=0.002$) during the intragroup analysis in the control group.**
24
25

26 When we considered only obese patients we identified higher parasympathetic activity at post
27 VM in the control group. Likewise, when only non-constipated patients were evaluated, there
28 were no significant changes.(supplementary data).
29
30
31
32
33
34
35
36
37

38 **The intergroup analysis evaluated, separately, the three different moments between the OAB**
39 **and the control group.** At the post VM, a statistically significant difference was found
40 between the two groups in relation to the frequency domain(LF peak [Hz]; $p=0.03$) but this
41 difference did not repeat itself at the LF Power (nu) and LF Power (ms^2) analysis ($p=0,48$ and
42 $p=0,49$ respectively). So, we should be conservative and not suggest a classic predominance
43 of sympathetic activity. No statistical difference was found for any other activity.(Table 4).
44
45
46
47
48
49
50
51
52

53 **Discussion**

54 Micturition involves a complex network of interactions between the central nervous system
55
56
57
58
59
60

1
2
3 and the peripheral nervous system. Efforts have been made to show that autonomic
4 alterations are capable of altering the bladder cycle of filling and emptying. The present study
5 divided this analysis into three different physiological moments in the voiding cycle.
6
7
8
9

10
11
12 During the bladder-filling process, it is expected a predominance of sympathetic activity,
13 leading to the relaxation of the muscles at the bladder outlet and contraction of the bladder
14 neck, while during the bladder-emptying phase a predominance of parasympathetic activity is
15 expected, promoting contraction of the detrusor muscle and leading to urethral sphincter
16 relax.
17
18
19
20
21
22
23
24
25

26 The intragroup analysis revealed that there was a drop-in heart rate on the full bladder state in
27 the control group. Such drop-in heart rate was preceded and followed by subsequent
28 increases in heart rate. These findings would imply normal responses to bladder emptying. It
29 suggests a bladder preparation to accommodate urine -sympathetic reflex - while the
30 reduction in heart rate, in the moment prior to void, would indicate a predominance of
31 parasympathetic activation preparing the bladder to empty in the control group (11,12).
32
33
34
35
36
37
38
39

40 Healthy individuals are expected to have a better ability to adapt to different situations and it
41 was demonstrated by the greater oscillation in heart rate (11,13). In the OAB group we did
42 not see such changes, but actually noted a rise in HR at full bladder moment which would
43 indicate a sympathetic response. Unfortunately, this did not achieve statistical significance
44 but this rise is in accordance with what is seen in neuroimaging of patients with urgency.
45
46
47
48
49
50
51 Patients with urgency showed a marked activation of the anterior cingulate gyrus (ACG)
52 known as the sympathetic center in the brain. The absence of these oscillations in the OAB
53 group could reflect autonomic dysregulation already at an early phase in bladder filling.
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Analyzing the frequency domain data, the HF power increases ($p=0,09$) and the LF power decreases ($p=0,02$) at the moment prior to void which is consistent with the data in the time domain and indicates a predominance of the parasympathetic activity in the control group. . In the OAB group, no changes were found in the HF or LF activity at this moment. This failure to reply the data in OAB group can be explained by a constant state of hyperactivity in the sympathetic system. It leads to a hyperstimulation to the bladder during the filling phase or leads to an inefficient communication. The miscommunication is more likely to be supported by our findings but more work needs to be done on this matter.

This study helps us elucidate and corroborate our understanding of the neurophysiology of normal voiding in controls. Our findings are in line with what would be expected from what we know about the principles of voiding. The findings in the OAB group demonstrate a different HRV pattern compared to controls and could suggest a loss of variability which would indicate a lack of signaling or more plausibly an imbalance in the sympathetic/parasympathetic equilibrium.

Patients with OAB were more likely to be constipated compared to the control group and were also more likely to be overweight or obese. These findings confirm data previously published in the literature reporting an association between the presence of urinary symptoms and the presence of obesity and abnormalities of the gastrointestinal tract (1,5,14,15). The incidence of OAB is greater in obese children compared to eutrophic children. It could be explained by the frontal lobe disinhibition, resulting in alterations in eating behavior and in voiding control (15–17). About constipation, the correlation between bowel symptoms and urinary patterns, referred as BBD, is already well-established. The bowel's control is controlled by autonomic function and constipation is associated with increased sympathetic

1
2
3 tone. Children with OAB are three times more likely to be constipated compared to children
4
5 without urinary urgency (5,18,19). Therefore a disruption in the
6
7 sympathetic/parasympathetic balance seen in OAB can also lead to the commonly seen effect
8
9 of constipation in this group of patients.
10
11
12
13

14 **Regarding the limitations,** the duration of the heart rate monitoring was too short to collect
15
16 adequate VLF data. **Longer records would have been more beneficial to minimize the heart**
17
18 **rate variation. We chose the shorter time frame to reduce the risk of urinary incontinence and**
19
20 **to decrease the patient's stress level which could be a confounding effect on the HRV data.**
21
22 **We can assume that if we exposed the OAB group for a longer period of recording, we could**
23
24 **expect an opposite effect with an increase in HR data and a predominance of LF activity**
25
26 **setting a sympathetic activation.** Another limitation refers to the small number of patients,
27
28 both in the OAB group and in the control group; however, the sample size was similar to
29
30 those used in earlier studies. For example, Fazeli et al., who evaluated 40 children with BBD
31
32 and compared them to a control group of 19 children, reported less heart rate variability in
33
34 patients with BBD (7). Likewise, Demir et al. evaluated 40 children with OAB and 28
35
36 controls and showed greater heart rate variability during the Valsalva maneuver in
37
38 participants of the control group (8). The sample size could have affected the ability of the
39
40 study to detect a difference between some variables, increasing the likelihood of a type 2
41
42 error. Finally, since there were more overweight and constipated individuals in the OAB
43
44 group, the possibility cannot be ruled out that these variables could have interfered somehow
45
46 in the results.
47
48
49
50
51
52
53
54

55 **Conclusions**

56
57
58
59
60

1
2
3 The capacity for **coordinated sympathetic and parasympathetic activity** during the micturition
4 process was found to be better in the control group, with a predominance of sympathetic
5 activity during the bladder-filling phase and better heart rate variability. In patients with
6 OAB, there is a dysregulation in the autonomic balance between the sympathetic nervous
7 system and the parasympathetic nervous system and less sympathetic activity at the post-
8 voiding moment.
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

19 **Table List – Legend.**

20
21 **Table 1:** Frequency distribution of constipated participants as evaluated by the Rome III
22 criteria in the two study groups
23

24
25 OAB: Overactive bladder. ^a Qui Square Analysis
26
27
28
29

30
31 **Table 2:** Characteristics of uroflowmetry
32

33 ^a Qui Square analysis
34
35
36
37

38 **Table3:** Heart rate variability within the overactive bladder (OAB) and control groups at
39 three evaluation moments: intragroup analysis
40
41

42 ¹Repeated-measures analysis of variance (ANOVA); ²Friedman test.
43
44
45
46

47 **Table4:** Comparison of heart rate variability parameters between the two study groups at
48 three different evaluation moments: intergroup analysis
49
50

51 OAB: Overactive bladder. ^a Student's t-test; ^b Mann Whitney test.
52
53
54
55

56 **Acknowledgements**

57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declarations of interest: None.

For Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

1. Austin PF, Bauer, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Update Report From the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2016;35:471–81.
2. Franco I. Overactive bladder in children. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2016;13(9):520–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2016.152>
3. Gondim R, Azevedo R, Braga AANM, Veiga ML, Barroso U. Risk factors for urinary tract infection in children with urinary urgency. *Int Braz J Urol*. 2018;44(2):378–83.
4. Ramsay S, Bolduc S. Overactive bladder in children. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(1–2):S74–9.
5. Veiga ML, Lordêlo P, Farias T, Barroso C, Bonfim J, Barroso U. Constipation in children with isolated overactive bladders. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6 PART A):945–9.
6. Leue C, Kruimel J, Vrijens D, Masclee A, Van Os J, Van Koeveringe G. Functional urological disorders: A sensitized defence response in the bladder-gut-brain axis. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2017;14(3):153–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2016.227>
7. Fazeli MS, Collet J-P, MacNeily AE, Afshar K. Cardiac Autonomic Nervous System Activity in Children with Bladder and Bowel Dysfunction. *J Urol* [Internet]. 2016;195(4):1245–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534715052349>
8. Demir AD, Gursoy AE, Goknar N, Uzuner S, Ozkaya E, Erenberk U, et al. Evaluation of Autonomic Nervous System Function in Children With Overactive Bladder Syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2016;1–4.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
9. Rizzini M, Donatti TL, Bergamaschi DP, Brunken GS. Equivalência conceitual, de itens e semântica da versão brasileira do instrumento Dysfunctional Voiding Scoring System (DVSS) para avaliação de disfunção do trato urinário inferior em crianças. *Cad Saude Publica*. 2009;25(8):1743–55.
10. FARHAT W, CAPOLICCHIO G, MERGUERIAN PA, B??GLI DJ, KHOURY A, O??REILLY S, et al. the Dysfunctional Voiding Scoring System: Quantitative Standardization of Dysfunctional Voiding Symptoms in Children. *J Urol*. 2003;164(September):1011–5.
11. Kawaguchi LYA, Nascimento ACP, Lima MS, Frigo L, De Paula AR, Tierra-Criollo CJ, et al. Caracterização da variabilidade de frequência cardíaca e sensibilidade do barorreflexo em indivíduos sedentários e atletas do sexo masculino. *Rev Bras Med do Esporte*. 2013;19(2):231–6.
12. McSaykrs BA. Analysis of Heart Rate Variability. *Ergonomics*. 1973;16(1):17–32.
13. Carlos L, Vanderlei M, Pastre CM, Hoshi A, Dias T, Fernandes M. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. 2009;24(2):205–17.
14. Franco I. Neuropsychiatric disorders and voiding problems in children. *Curr Urol Rep*. 2011;12(2):158–65.
15. Franco I. Pediatric overactive bladder syndrome: pathophysiology and management. *Paediatr Drugs*. 2007;9(6):379–90.
16. Fraga LGA, Sampaio A, Boa-Sorte N, Veiga ML, Nascimento Martinelli Braga AA, Barroso U. Obesity and lower urinary tract dysfunction in children and adolescents: Further research into new relationships. *J Pediatr Urol [Internet]*. 2017; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477513117301493>
17. Grape H, Dederling A, Jonasson A. Retest reliability of surface electromyography on the pelvic floor muscles. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(5):395–9.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

18. Dos Santos J, Lopes RI, Koyle MA. Bladder and bowel dysfunction in children: An update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 2017;11(1-2S):64. Available from: <http://www.cuaj.ca/index.php/journal/article/view/4411>
19. Wolfe-Christensen C, Manolis A, Guy WC, Kovacevic N, Zoubi N, El-Baba M, et al. Bladder and bowel dysfunction: Evidence for multidisciplinary care. *J Urol* [Internet]. 2013;190(5):1864–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.05.012>

Table 1: Frequency distribution of constipated participants as evaluated by the Rome III criteria in the two study groups

ROME III criteria		OAB Group	Control Group	p-value
Straining during defecation	0	17	15	0.005 ^a
	1	4	5	
	2	2	0	
	3	6	0	
	4	12	0	
Hard stools	0	18	17	0.009 ^a
	1	4	3	
	2	2	0	
	3	8	0	
	4	9	0	
Sensation of incomplete evacuation	0	26	20	0.04 ^a
	1	5	0	
	2	3	0	
	3	3	0	
	4	4	0	
Sensation of anorectal obstruction	0	32	20	0.16 ^a
	1	3	0	
	2	3	0	
	3	0	0	
	4	3	0	
Manual maneuvers to facilitate defecation	0	39	20	0.31 ^a
	1	2	0	
	2	0	0	
	3	0	0	
	4	0	0	
Number of evacuations (times/week)	0-3	12	1	p= 0.04 ^a
	>4	29	19	

OAB: Overactive bladder. ^a Chi-square analysis.

Table 2: Characteristics of uroflowmetry

Parameters	Group		p
	OAB	Control	
Curve			0.14 ^a
Bell	37	20	
Tower	4		
Urine volume	146.35 (116.47-176.22)	181.97 (130.04-233.90)	0.31 ^a
Qmax	15.48 (13.00-17.97)	22.67 (15.52-29.82)	0.16 ^a
Qavg	6.70 (5.16-8.24)	11.46 (8.02-14.89)	0.02 ^a
Interval between beginning-Qmax	8.22 (7.00-9.44)	6.58 (4.95-8.21)	0.02 ^a
Duration	20.10 (17.37-19.50)	16.26 (13.02-19.50)	0.39 ^a

^a Qui Square analysis

Table 3: Heart rate variability within the overactive bladder (OAB) and control groups at three evaluation moments: intragroup analysis

Parameters	Group	Evaluation Moment			p
		Pre-voiding	Full bladder	Post voiding	
Mean RR (ms)	OAB	681.7± 127.2	679.3±125.4	696.1±117.0	0.46 ¹
	Control	676.7 ± 144.7	714.0 ± 160.7	699.4 ± 138.9	0.09 ¹
Mean HR(bpm)	OAB	91.8 ± 16.0	92.6 ± 16.6	89.7± 14.2	0.26 ¹
	Control	92.7 ± 17.1	87.8 ± 16.0	89.4 ± 15.2	0.02 ¹
SDNN (ms)	OAB	71.06 (38.8-89.6)	78.4 (44.3-81.6)	81.0 (42.5-83.9)	0.18 ²
	Control	57.9 (32.8 -92.6)	53.9 (33.2-69.4)	72.5 (36.8-73.0)	0.84 ²
pNN50 (%)	OAB	29.7(9.2-50.8)	31.5(12.7-53.3)	32.0 (13.9-50.5)	0.53 ²
	Control	23.22 (2.50-41.55)	27.65 (7.72-46.75)	28.10 (5.97-46.80)	0.10 ²
LF Peak(Hz)	OAB	0.086 (0.049-0.110)	0.082 (0.043-0.116)	0.078 (0.043-0.11)	0.66 ²
	Control	0.084 (0.044-0.10)8	0.083 (0.047-0.112)	0.096 (0.054-0.147)	0.69 ²
LF Power (nu)	OAB	50.56 (34.80-61.70)	51.69 (32.50-71.90)	49.04 (35.27-68.82)	0.35 ²
	Control	56.45 (43.30-79.90)	43.97 (30.30-55.62)	52.48 (40.70-63.17)	0.01 ²
LF Power (ms ²)	OAB	4093 (268-2692)	10991 (437-1858)	3148 (314-2435)	0.58 ²
	Control	1579 (332-1545)	1109 (363-1195)	2788 (255-1529)	0.67 ²
HF Peak(Hz)	OAB	0.252 (0.167-0.344)	0.242(0.169-0.324)	0.256 (0.170-0.336)	0.76 ²
	Control	0.253 (0.152-0.369)	0.268(0.161-0.346)	0.239 (0.152-0.358)	0.69 ²
HF Power (nu)	OAB	49.12 (38.30-65.10)	50.70 (31.10-64.10)	48.03 (27.95-67.40)	0.35 ²
	Control	43.20 (38.90-56.60)	62.02 (36.40-60.92)	51.18 (34.95-65.52)	0.09 ²
HF Power (ms ²)	OAB	3760 (285-2173)	2942 (398-2418)	4197 (417-1787)	0.90 ²
	Control	1593 (149-2733)	1026 (294-1568)	1566 (257-1310)	0.25 ²
LF/HF ratio	OAB	1.766 (0.550-1.624)	2.276 (0.482-2.572)	1.787 (0.551-2.213)	0.35 ²
	Control	2.057 (0.765-2.453)	1.612 (0.512-1.909)	1.520 (0.690-1.733)	0.05 ²

¹Repeated-measures analysis of variance (ANOVA); ²Friedman test.

Table 4: Comparison of heart rate variability parameters between the two study groups at three different evaluation moments: intergroup analysis

Evaluation Moment	Parameter analyzed	OAB Group (n=41)	Control Group (n=20)	p-value
Pre-voiding	Mean RR (ms)	681.7± 127.2	676.7 ± 144.7	0.87 ^a
	Mean HR(bpm)	91.8 ± 16.0	92.7± 17.1	0.83 ^a
	SDNN (ms)	70.3(39.4-88.4)	57.9 (32.8-92.6)	0.35 ^b
	pNN50 (%)	29.7 (9.55-50.3)	23.2 (2.5-82.0)	0.23 ^b
	LF Peak (Hz)	0.086 (0.051-0.112)	0.084 (0.044-0.108)	0.80 ^b
	LF Power (nu)	50.94 (36.70-61.70)	56.45 (43.30-70.90)	0.25 ^b
	LF Power (ms ²)	3981(287-2506)	1579 (332-1545)	0.29 ^b
	HF Peak (Hz)	0.253 (0.168-0.343)	0.253(0.152--.369)	0.80 ^b
	HF Power (nu)	48.76 (38.30-63.12)	43.20 (28.90-56.60)	0.24 ^b
	HF Power (ms ²)	3653 (304-2078)	1593 (149-2733)	0.24 ^b
	LF/HF ratio	1.759 (0.597-2.648)	2.057 (0.765-2.453)	0.26 ^b
Full bladder	Mean RR(ms)	679.3 ± 125.4	714.0 ± 160.6	0.36 ^a
	Mean HR (bpm)	92.6 ± 16.6	87.8± 16.0	0.29 ^a
	SDNN (ms)	77.98 (45.3-81.5)	53.9 (33.2-69.4)	0.23 ^b
	pNN50 (%)	32.2 (14.3-54.4)	27.6 (7.72-46.7)	0.54 ^b
	LF Peak (Hz)	0.081 (0.043-0.113)	0.083 (0.047-0.112)	0.79 ^b
	LF Power (nu)	51.32 (32.50-71.80)	43.97 (30.30-55.62)	0.25 ^b
	LF Power (ms ²)	10728 (440-1857)	1109 (363-1195)	0.17 ^b
	HF Peak (Hz)	43.97 (30.30 -55.62)	51.18 (34.95-65.52)	0.57 ^b
	HF Power (nu)	43.97 (30.30 -55.62)	51.18 (34.95-65.52)	0.57 ^b
	HF Power (ms ²)	2898 (413-2399)	1026 (294-1568)	0.29 ^b
	LF/HF ratio	2.233 (0.482-2.563)	1.611 (0.512-1.909)	0.57 ^b
Post-voiding	Mean RR (ms)	696.1± 117.0	699.4± 138.9	0.92 ^a
	Mean HR (bpm)	89.7±14.2	89.4± 15.2	0.94 ^a
	SDNN (ms)	79.71 (42.2-85.9)	72.5 (36.8-73.0)	0.31 ^b
	pNN50 (%)	31.4 (13.8-48.8)	28.1 (5.97-46.8)	0.60 ^b
	LF Peak (Hz)	0.075 (0.043-0.111)	0.096 (0.054-0.147)	0.03 ^b
	LF Power (nu)	48.99 (35.25-69.05)	52.48 (40.70-63.17)	0.48 ^b
	LF Power (ms ²)	3049 (295-2436)	2788 (255-1529)	0.49 ^b
	HF Peak (Hz)	0.256 (0.177-0.337)	0.239 (0.152-0.358)	0.37 ^b

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

HF Power (nu)	50.75 (30.90-64.30)	62.02 (36.40-60.92)	0.69 ^b
HF Power (ms ²)	3955 (410-1471)	1566 (257-1310)	0.24 ^b
LF/HF ratio	1.763 (0.549-2.235)	1.520 (0.690-1.733)	0.47 ^b

OAB: Overactive bladder. ^aStudent's t-test; ^bMann Whitney test.

For Review Only

Supplementary Data: Analysis of autonomic parameters in individuals of normal weight and those without constipation in the study groups at three evaluation moments

Parameters	Group	Evaluation moments			p-value ^a
		Pre-Voiding	Full Bladder	Post-Voiding	
Normal Weight					
Mean RR (ms)	OAB (n=9)	681.74 ± 190.10	648.18 ± 139.07	663.46 ± 147.91	0.46 ¹
	Control (n=14)	686.87 ± 155.62	739.78 ± 182.55	725.90 ± 153.78	0.02¹
Mean HR (bpm)	OAB (n=9)	95.11 ± 22.07	96.63 ± 17.93	95.49 ± 18.68	0.87 ¹
	Control (n=14)	91.94 ± 18.62	85.57 ± 17.74	86.85 ± 16.73	0.002¹
SDNN (ms)	OAB (n=9)	106.03(26.75-160.85)	55.36 (23.10-85.60)	81.11 (40.95-115.60)	0.64 ²
	Control (n=14)	63.30 (33.32-101.72)	58.51 (38.80-74.20)	80.97 (40.65-72.87)	0.70 ²
pNN50 (%)	OAB (n=9)	34.77 (6.00-61.40)	24.87 (3.10-49.40)	27.03 (7.50-59.80)	0.32 ²
	Control (n=14)	26.16 (9.25-46.42)	33.09 (20.90-49.77)	33.30 (14.67-50.22)	0.27 ²
LF (nu)	OAB (n=9)	44.56 (27.50-58.50)	54.24 (44.05-67.75)	51.27 (49.10-66.50)	0.23 ²
	Control (n=14)	52.40 (35.92-67.67)	45.85 (32.10-59.80)	51.45 (37.70-66.25)	0.09 ²
LF (ms)	OAB (n=9)	11257 (145-3210)	1981 (271-3125)	1427 (231-2500)	0.45 ²
	Control (n=14)	1710 (365-1638)	1338 (486-1344)	3327 (634-1451)	0.31 ²
HF (nu)	OAB (n=9)	55.17 (41.20-72.15)	45.34 (32.25 -55.65)	48.44 (32.80-61.85)	0.23 ²
	Control (n=14)	47.19 (32.27-64.02)	53.73 (40.05-67.17)	69.47 (33.50-65.47)	0.19 ²
HF (ms)	OAB (n=9)	9701(211-3244)	1359 (198-2499)	2248 (214 -3197)	0.12 ²
	Control (n=14)	1814 (211-3043)	1220 (549-2010)	1499 (347 - 1396)	0.45 ²
LF/HF ratio	OAB (n=9)	0.952 (0.386-1.462)	1.634 (0.794-2.163)	1.279 (0.613-2.081)	0.23 ²
	Control (n=14)	1.652 (0.562-2.114)	1.210 (0.478 -1.533)	1.618 (0.611-2.036)	0.09 ²
Obese					
Mean RR(ms)	OAB (n=9)	670.23±132.56	703.74±166.19	735.33±147.63	0.58 ¹
	Control (n=4)	587.57 ± 31.29	624.20 ± 71.39	592.12 ± 12.74	0.32 ¹
Mean HR (bpm)	OAB (n=9)	93.35± 16.97	90.24± 20.76	86.02± 15.34	0.49 ¹
	Control (n=4)	102.59 ± 5.22	97.40 ± 10.91	101.73 ± 2.18	0.58 ¹
SSDN (ms)	OAB (n=9)	68.81 (36.90-98.95)	66.22(47.35-91.95)	97.05 (29.85-95.45)	0.36 ²
	Control (n=4)	29.90 (23.20-35.95)	35.90 (28.75-45.65)	35.22 (27.55-46.12)	0.47 ²
pNN50 (%)	OAB (n=9)	28.02 (13.35-45.25)	33.50 (71.90-58.20)	35.86 (3.70-54.35)	0.77 ²
	Control (n=4)	2.05 (1.00-3.70)	9.52 (0.47-21.00)	9.07 (0.50-22.77)	0.42 ²

1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						
32						
33						
34						
35						
36						
37						
38						
39						
40						
41						
42						
43						
44						
45						
46						
47						
48						
49						
50						
51						
52						
53						
54						
55						
56						
57						
58						
59						
60						

<i>Constipated</i>						
Mean RR (ms)	OAB (n=17)	700.58 ± 142.25	694.40 ± 133.19	738.57 ± 136.80	0.26 ¹	
Mean HR (bpm)	OAB (n=17)	90.34 ± 17.78	91.31 ± 18.58	86.13 ± 16.56	0.21 ¹	
SDNN (ms)	OAB (n=17)	93.52 (46.50-102.40)	82.17 (43.35-95.35)	112.02 (45.50-151.20)	0.49 ²	
pNN50 (%)	OAB (n=17)	33.71 (9.80-53.40)	35.16 (11.30-54.55)	40.15 (17.50-59.40)	0.48 ²	
LF (ms)	OAB (n=17)	7856 (805-3086)	7153 (384-2475)	5512 (404-4034)	0.46 ²	
LF (nu)	OAB (n=17)	51.97 (37.50-61.70)	46.62 (32.50-61.00)	48.20 (27.45-66.75)	0.16 ²	
HF (ms)	OAB (n=17)	6685 (647-2626)	2273 (445-3348)	7936 (701-5333)	0.94 ²	
HF (nu)	OAB (n=17)	47.70 (38.30-62.10)	53.01 (38.70-67.40)	51.57 (33.25-71.50)	0.16 ²	
LF/HF ratio	OAB (n=17)	1.812 (0.615-1.612)	1.908 (0.483-1.580)	1.211 (0.384-2.030)	0.16 ²	

<i>Not Constipated</i>						
Mean RR(ms)	OAB (n=21)	657.83 ± 110.84	659.96 ± 118.15	659.98 ± 95.44	0.99 ¹	
	Control (n=20)	676.7 ± 144.7	714.0 ± 160.7	699.4 ± 138.9	0.09 ¹	
Mean HR(bpm)	OAB (n=21)	94.15 ± 14.49	94.67 ± 14.91	93.31 ± 12.57	0.86 ¹	
	Control (n=20)	92.75 ± 17.18	87.85 ± 16.08	89.49 ± 15.27	0.02¹	
SDNN (ms)	OAB (n=21)	52.88 (35.45-74.45)	75.39 (45.05-76.75)	56.00 (39.65-69.75)	0.26 ²	
	Control (n=20)	57.93 (32.87 -92.65)	53.93 (33.20-69.42)	72.53 (36.82-73.02)	0.84 ²	
pNN50 (%)	OAB (n=21)	26.51 (6.35-45.25)	28.60 (9.50-53.15)	25.45 (11.40-43.20)	0.85 ²	
	Control (n=20)	23.22 (2.50-41.55)	27.65 (7.72-46.75)	28.10 (5.97-46.80)	0.10 ²	
LF (ms)	OAB (n=21)	1047 (256-1393)	14098 (465-1746)	1234 (253-1429)	0.10 ²	
	Control (n=20)	1579 (332-1545)	1109 (363-1195)	2788 (255-1529)	0.67 ²	
LF (nu)	OAB (n=21)	49.43 (25.65-64.75)	55.80 (32.05-76.45)	49.71 (37.35-69.80)	0.26 ²	

1						
2						
3						
4		Control (n=20)	56.45 (43.30-70.90)	43.97 (30.30-55.62)	52.48 (40.70-63.17)	0.13 ²
5						
6	HF (ms)	OAB (n=21)	1408 (234-2001)	3484 (304-1928)	1170 (366-1316)	0.86 ²
7		Control (n=20)	1593 (149-2733)	1026 (294-1568)	1566 (257-1310)	0.25 ²
8						
9	HF (nu)	OAB (n=21)	50.22 (35.05-73.95)	44.00 (23.50 -67.85)	49.99 (30.05-62.10)	0.26 ²
10		Control (n=20)	43.20 (28.90-56.60)	51.18 (34.95-65.25)	62.02 (36.40-60.92)	0.09 ²
11						
12	LF/HF ratio	OAB (n=21)	1.729 (0.346-1.905)	2.573 (0.479-3.403)	2.253 (0.603-2.329)	0.26 ²
13		Control (n=20)	2.057 (0.765-2.453)	1.612 (0.512-1.909)	1.520 (0.690-1.733)	0.05²
14						

OAB: Overactive bladder; ¹ Repeated-measures analysis of variance (ANOVA); ² Friedman test.

For Review Only

ANEXOS

ANEXO A – Questionário estruturado

**AVALIAÇÃO 1ª CONSULTA**

Data: ___/___/___

Entrevistador: _____

A) Identificação:

Nome: _____
Responsável: _____
Endereço: _____ _____
Telefone/Celular: _____
Data de Nascimento: ___/___/___ Raça: _____

B) Anamnese:

1. Com que idade largou a fralda durante o dia?
<input type="checkbox"/> Com menos de 2 anos
<input type="checkbox"/> Entre 2 e 3 anos
<input type="checkbox"/> Após os 3 anos
<input type="checkbox"/> Ainda usa fralda

2. Antecedentes de ITU:
<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Sim – Data 1º episódio: ___/___/___ Data último episódio: ___/___/___

2.1 ITU afébril (cistite):	2.2 ITU febril (pielonefrite):
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Sim – Quantos episódios: _____ (1, 2, 3 ou +)	<input type="checkbox"/> Sim – Quantos episódios: _____ (1, 2, 3 ou +)

3. Febre Indeterminada:
<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Sim – Quantos episódios: _____ (1,2,3 ou +)

4. Urgência:
<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Sim – Frequência: <input type="checkbox"/> Diária – ____ x dia <input type="checkbox"/> > 10 episódios no mês <input type="checkbox"/> Entre 3 e 10 episódios no mês <input type="checkbox"/> < 3 episódios no mês

5. Urge-Incontinência:
<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Sim

6. Perda sem urgência (incontinência diurna):
<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Sim – Frequência: <input type="checkbox"/> Diária – ____ x dia <input type="checkbox"/> > 10 episódios no mês <input type="checkbox"/> Entre 3 e 10 episódios no mês <input type="checkbox"/> < 3 episódios no mês

7. Polaciúria: (≥3x/dia)	8. Micção infrequente: (até3x/dia)
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim

9. "Giggle" (sorriso) Incontinência:	10. Incontinência aos Esforços:
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim

11. Dificuldades Miccional:	12. Noctúria (acorda a noite para urinar):
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim

13. Manobra de Vincent:	14. "Dança do Xixi":
<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
<input type="checkbox"/> Sim	
15. Se há manobras, qual a frequência:	<input type="checkbox"/> Diária – ____ x dia <input type="checkbox"/> > 10 episódios no mês <input type="checkbox"/> Entre 3 e 10 episódios no mês <input type="checkbox"/> < 3 episódios no mês

16. Jato Miccional:	17. Corrimento Vaginal:	18. Irritação Vaginal:
<input type="checkbox"/> Contínuo	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> NA
<input type="checkbox"/> Intermitente	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim

19. Dor em Região Hipogástrica: Não Sim

20. Enurese Noturna:
<input type="checkbox"/> Não
<input type="checkbox"/> Sim
20.1. Tipo: <input type="checkbox"/> Primária <input type="checkbox"/> Secundária
20.2. Quantas vezes por semana: <input type="checkbox"/> Todos os dias <input type="checkbox"/> Em torno de 3 x por semana <input type="checkbox"/> < 3 x por semana <input type="checkbox"/> Ocasionalmente
20.3. Usou medicação: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim – Qual: <input type="checkbox"/> Anticolinérgica <input type="checkbox"/> Alfa-bloqueador
Resposta ao tratamento: <input type="checkbox"/> Falha <input type="checkbox"/> Pouca melhora <input type="checkbox"/> Melhora significativa <input type="checkbox"/> Cura com recidiva

Crianças de 04 a 18 anos

No mínimo 02 dos 06 seguintes critérios por pelo menos 02 meses:

22. 02 ou + evacuações no vaso sanitário por semana: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
23. Pelo menos 01 episódio de incontinência fecal por semana: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
24. História de postura retentiva ou retenção voluntária: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
25. Evacuações com dor ou esforço intenso para a eliminação das fezes: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
26. Presença de grande massa fecal no reto: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
27. História de fezes grandes que obstruem o vaso sanitário: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim
28. Tipo de fezes (utilizar figura): <input type="checkbox"/> Tipo 1 <input type="checkbox"/> Tipo 4 <input type="checkbox"/> Tipo 2 <input type="checkbox"/> Tipo 5 <input type="checkbox"/> Tipo 7 <input type="checkbox"/> Tipo 3 <input type="checkbox"/> Tipo 6
29. Classificação da dor: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 6

38. RADIOGRAFIA DA COLUNA LOMBO-SACRA <i>(todos os pacientes)</i>
Data: __/__/__
38.1. Presença de espinha bífida: () Não () Sim
OBS:

39. SUMÁRIO DE URINA E UROCULTURA <i>(todos os pacientes)</i>
Data: __/__/__
39.1. Alterações no sumário de urina: () Não () Sim – Qual? _____
39.2. Urocultura: () Negativa () Positiva – Qual o patógeno? _____
OBS:

40. CISTOURETROGRAFIA MICCIONAL (CUM) <i>(realizar se ITU febril)</i>
Data: __/__/__
40.1. CUM: () Normal () Alterada – Quais achados estão presentes?
40.2. Alargamento do colo: () Não () Sim
40.3. Uretra em Pião: () Não () Sim
40.4. Trabeculação vesical: () Não () Sim
40.5. Divertículos: () Não () Sim
40.6. Presença de refluxo vesico-ureteral: () Não () Sim – Grau de refluxo a direita: () I () II () III () IV () V
Grau de refluxo a esquerda: () I () II () III () IV () V
OBS:

ANEXO B – DVSS

Durante os últimos 30 dias	Nunca ou quase nunca (2-3x/mês)	Menos que a metade do tempo (1 a 2x/sem)	Mais ou menos a metade do tempo (3-4x/sem)	Quase todo o tempo (5-7x/sem)
1. Seu (sua) filho (a) tem molhado de xixi a roupa durante o dia?	0	1	2	3
2. Quando seu (sua) filho (a) se molha de xixi a cueca/ calcinha fica ensopada?	0	1	2	3
3. Acontece de seu (sua) filho (a) não fazer cocô todos os dias? Com que frequência?	0	1	2	3
4. Seu (sua) filho (a) tem que fazer força para fazer cocô?	0	1	2	3
5. Acontece de seu (sua) filho (a) só ir ao banheiro fazer xixi uma ou duas vezes por dia? Com que frequência este problema de urinar poucas vezes por dia ocorre com seu (sua) filho (a)?	0	1	2	3
6. Seu (sua) filho (a) segura o xixi cruzando as pernas, agachando ou dançando?	0	1	2	3
7. Quando seu (sua) filho (a) precisa fazer xixi, não pode esperar, tem que ir rápido ao banheiro?	0	1	2	3
8. Seu (sua) filho (a) tem que fazer força para fazer xixi?	0	1	2	3
9. Nos últimos 30 dias quando seu (sua) filho (a) fez xixi doeu?	0	1	2	3
10. Seu (sua) filho (a) passou por alguma situação estressante como as dos exemplos abaixo nos últimos 30 dias? Marque ao lado sim ou não - Bebê novo em casa - Mudança de casa - Mudança de escola - Problemas na escola - Abuso (sexual/físico) - Problemas em casa (divórcio/morte) - Eventos especiais (aniversário) - Acidente/Ferimentos - Outros	() NÃO		() SIM	

Versão final do questionário Dysfunctional Voiding Scoring System (DVSS) em português

ANEXO C - Questionário Roma III

Esforço evacuatório: A) Nos últimos seis meses, com que frequência seu (sua) filho (a) teve que fazer força ou esforço para fazer cocô ?

- (0) Nunca ou raramente
- (1) Algumas vezes
- (2) Frequentemente
- (3) A maior parte das vezes
- (4) Sempre

Fezes endurecidas: B) Nos últimos seis meses, com que frequência seu (sua) filho (a) teve fezes duras, endurecidas ou como se fossem bolinhas?

- (0) Nunca ou raramente
- (1) Algumas vezes
- (2) Frequentemente
- (3) A maior parte das vezes
- (4) Sempre

Sensação de evacuação incompleta: C) Nos últimos seis meses, com que frequência seu (sua) filho (a) teve a sensação de evacuação incompleta, ou seja, mesmo após ter feito cocô permaneceu com vontade?

- (0) Nunca ou raramente
- (1) Algumas vezes
- (2) Frequentemente
- (3) A maior parte das vezes
- (4) Sempre

Sensação de obstrução ou bloqueio anal: D) Nos últimos seis meses, com que frequência seu (sua) filho (a) reclamou que não conseguia evacuar, como se as fezes estivessem presas no ânus?

- (0) Nunca ou raramente
- (1) Algumas vezes
- (2) Frequentemente
- (3) A maior parte das vezes

(4) Sempre

Manobras manuais para facilitar a evacuação: E) Nos últimos seis meses, com que frequência você teve que usar o dedo para ajudar as fezes do (a) seu (sua) filho (a) a sair?

(0) Nunca ou raramente

(1) Algumas vezes

(2) Frequentemente

(3) A maior parte das vezes

(4) Sempre

Número de evacuações semanais: F) Quantas vezes por semana seu (sua) filho (a) costuma fazer cocô? __ vezes/semana

ANEXO D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Para assinatura da mãe:

A senhora e seu filho(a) estão sendo convidados para participar da pesquisa AVALIAÇÃO DE DISFUNÇÃO AUTONÔMICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR. Essa pesquisa tem como função avaliar se a alteração da velocidade do batimento do coração durante o momento em que a criança ou adolescente está com muita vontade de ir ao banheiro para fazer urinar (fazer xixi) ou para evacuar (fazer cocô) é diferente entre os participantes do estudo.

Para participar da pesquisa a senhora ajudará seu (sua) filho(a) a responder dois questionários (DVSS e ROMA III), sendo necessário um tempo de 15 minutos. O questionário DVSS tem perguntas sobre o modo como o seu filho (a) faz xixi ((por exemplo: se seu (sua) filho (a) faz força para fazer xixi)) e o questionário Roma III faz perguntas sobre o cocô (por exemplo: com que frequência seu filho faz força para fazer cocô). Será realizado ainda o exame físico onde seu filho será pesado e medida a altura em ambiente reservado. Seu (sua) filho (a) receberá um aparelho que vai analisar a frequência cardíaca (batidas do coração) do seu filho – este aparelho ficará no braço dele. Deverá ainda ser preenchido um diário urinário e de evacuações revelando a frequência deles.

O problema das alterações urinárias é importante, pois pode trazer prejuízos à saúde física e mental da criança, estando relacionado com o desenvolvimento de problemas comportamentais, infecções urinárias de repetição e até insuficiência renal crônica no futuro. A participação no trabalho não nos permite garantir que seu (sua) filho (a) não apresentará mais problemas como infecção urinária (ardência para fazer xixi, febre) ou infecção de repetição (mais de um episódio de infecção de urina) ou dificuldade para evacuar (intestino preso, cocô endurecido), porém garantirá o acompanhamento no ambulatório ADAB (Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana).

A senhora e seu filho(a) serão voluntários e não terão nenhuma espécie de ônus ao participar da pesquisa. Dada a vulnerabilidade da criança, diagnosticá-la com DTUI pode resultar em constrangimentos ou danos psicológicos e sociais, e, apesar, de sempre existir a possibilidade de quebra de sigilo de dados, a senhora tem o nosso compromisso de sigilo,

confidencialidade e anonimato, de acordo com as normas brasileiras, de todas as informações coletadas, que ficarão em posse do pesquisador, e, a qualquer etapa, poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Não será publicado, em nenhum momento, informações que possam te identificar ou ao seu filho, pois os dados serão publicados de forma anônima. Os dados coletados serão utilizados exclusivamente nesta pesquisa.

Por outro lado, o estudo trará benefícios diretos aos participantes com suspeita de DTUI, disponibilizando e encaminhando, sem nenhum custo, a um serviço especializado de assistência integral, o Centro de Distúrbios Miccionais na Infância (CEDIMI), para complementação diagnóstica e tratamento, com apoio de médicos, assistência social, nutrição, fisioterapia, enfermagem e psicologia, cobrindo possíveis agravos diretos ou indiretos ao indivíduo. Além disso, qualquer indenização que se faça necessária será fornecida pelo pesquisador de acordo com as leis e resoluções aplicáveis no Brasil.

Esclarecemos que esse termo é composto de duas vias de igual conteúdo, sendo a primeira para arquivamento pelo pesquisador, e a segunda será entregue à senhora.

Qualquer dúvida, reclamação, sugestão ou esclarecimento poderá ser dado pelo pesquisador responsável, Dr. Ubirajara de Oliveira Barroso Filho – (071) 2108-4670. Email: ubarroso@uol.com.br; CEDIMI – Endereço: Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana. Av. Dom João VI, 275 – Brotas – Salvador – BA. CEP- 40290-000, Salvador – Ba. Site: urologiapediatria.com.br/cedimi/. Telefone: (71) 3276-8215.

Em caso de denúncia, contactar o Comitê de Ética em Pesquisa, situado na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências. Avenida Dom João VI, nº 275 – Brotas. CEP: 40.290-000. Salvador – BA. Telefone 71 3276-8225. E-mail: cep@bahiana.edu.br

Salvador, ____/____/____



Assinatura do participante convidado ou digital (no retângulo ao lado)

Assinatura do(a) pesquisador(a)

Assinatura da testemunha

ANEXO E – Termo de Assentimento

Para assinatura da criança

Você está convidado a participar do estudo AVALIAÇÃO DE DISFUNÇÃO AUTONÔMICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR. Essa pesquisa tem como função avaliar se a alteração da velocidade do batimento do coração durante o momento em que a criança ou adolescente está com muita vontade de ir ao banheiro para fazer xixi ou para fazer cocô é diferente entre os participantes do estudo. Você ajudará sua mãe a responder os questionários (DVSS e ROMA III). O questionário DVSS tem perguntas sobre o xixi (por exemplo: você faz força para fazer xixi) e o questionário ROMA III faz perguntas sobre o cocô (por exemplo: você faz força para fazer cocô). Você será medido e pesado e também será colocado um aparelho no seu braço que vai medir a quantas vezes o seu coração bate por minuto. O tempo previsto para responder aos questionários e para que você seja pesado e medido será de 15 minutos. Caso você não queira mais participar da pesquisa, poderá falar com os pesquisadores para interromper, sem nenhum problema. Deverá ainda ser preenchido um diário do xixi e do cocô no qual você sua mãe vão anotar quantas vezes você faz xixi e cocô em um dia.

A disfunção do trato urinário inferior (DTUI) é um problema no aparelho urinário que pode fazer você urinar na roupa, ficar muito apertado, trazendo prejuízos à sua saúde, estando relacionada com o desenvolvimento de problemas de comportamento, vergonha, infecções na urina de repetição (dor para fazer xixi) e outros problemas mais graves que podem comprometer sua saúde e qualidade de vida.

Você e sua família não terão nenhum custo ao participar da pesquisa. Caso você tenha suspeita de DTUI, nós vamos te encaminhar a um serviço especializado que fará o diagnóstico e ajudará a te curar (CEDIMI).

Temos o compromisso de que seus dados pessoais vão ser bem guardados com o pesquisador, não serão divulgados e você não será identificado em lugar nenhum. Algumas perguntas podem lhe provocar vergonha e constrangimentos, mas no momento da entrevista somente você e sua mãe estarão presentes.

Esse termo é composto de duas vias de igual conteúdo, sendo a primeira para arquivamento pelo pesquisador, e a segunda será entregue para você.

Qualquer dúvida, reclamação, sugestão ou esclarecimento poderá ser dado pelo pesquisador responsável, Dr. Ubirajara de Oliveira Barroso Filho – (071) 2108-4670. Email: ubarroso@uol.com.br; CEDIMI – Endereço: Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana. Av. Dom João VI, 275 – Brotas – Salvador – BA. CEP- 40290-000, Salvador – Ba. Site: urologiapediatrica.com.br/cedimi/. Telefone: (71) 3276-8215.

Em caso de denúncia, contactar o Comitê de Ética em Pesquisa, situado na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Fundação Bahiana para o Desenvolvimento das Ciências. Avenida Dom João VI, nº 275 – Brotas. CEP: 40.290-000. Salvador – BA. Telefone 71 3276-8225. E-mail: cep@bahiana.edu.br.

Salvador, ___ de _____ de 2015.

Assinatura da Criança



Anexo F – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE DISFUNÇÃO AUTÔNOMICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR

Pesquisador: Ubirajara de Oliveira Barroso Júnior

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 59545316.7.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.858.499

Apresentação do Projeto:

A disfunção do trato urinário inferior é uma patologia bastante frequente entre as crianças. Os mesmos se apresentam com clínica de incontinência urinária, urgeincontinência, postergador da micção, constipação intestinal. Acredita-se que exista uma disfunção autonômica que possa orientar a apresentação clínica desses pacientes afim de explicar melhor a atuação do sistema simpático e parassimpática nessa patologia urológica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar como se comportam os sinais da desregulação autonômica nas diversas fases de enchimento vesical em crianças e adolescentes com DTUI

Objetivo Secundário:

Avaliar como se comportam os sinais da desregulação autonômica em crianças com DTUI constipadas ou não constipadas Avaliar fatores que possam prever a presença de desregulação autonômica nas crianças e adolescentes com DTUI, como aspectos clínicos, urodinâmicos e de imagem Avaliar como se comportam os sinais da desregulação autonômica após o tratamento da DTUI e constipação. Avaliar como se comportam os sinais da desregulação autonômica em crianças obesas x crianças não obesas

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Telefone: (71)3276-8225

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.858.499

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o autor o risco do protocolo de pesquisa: Infecção urinária após realização do Estudo Urodinâmico naqueles com indicação clínica.

Benefícios: tratamento e acompanhamento da disfunção do trato urinário inferior e intestinal (constipação). Acompanhamento com equipe multiprofissional que conta com médicos urologistas, fisioterapeutas, psicólogas

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este será um estudo descritivo e analítico de corte transversal de crianças e adolescentes com diagnóstico de DTUI que se apresentam espontaneamente ao ambulatório do Centro de Distúrbios Miccionais na Infância (CEDIMI), no Ambulatório Docente Assistencial da Escola Bahiana de Medicina (ADAB). Para análise das variações cardíacas serão utilizados o frequencímetro e o Holter de 24 horas Critério de Inclusão: Indivíduos entre 5 e 17 anos de idade, que apresentem DTUI; assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e assentimento. A DTUI é definida como a presença de alguns dos sintomas a seguir: urgência miccional, incontinência urinária e alteração da frequência miccional.

Critério de Exclusão:

alterações neurológicas e anatômicas do trato urinário inferior; presença de diabetes ou insuficiência renal, presença de hipertensão arterial sistêmica, alterações da função da tireóide.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador responsável atendeu as pendências listadas no parecer consubstanciado, os seguintes documentos obrigatórios foram anexados :

1. Cronograma : inclui todas as etapas do estudo com os devidos prazos;
2. Carta de anuência: anexada;
3. Ajustes no TCLE e assentimento ;
4. Anexado s questionário que será aplicados à pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise bioética deste projeto, o pesquisador responsável atendeu as pendências em consonância com a Resol. 466/12-CNS.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

CEP: 40.290-000

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.858.499

Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador.

XI DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Recurso do Parecer	recurso.pdf	09/11/2016 23:52:34		Aceito
Outros	resposta_cep.pdf	09/11/2016 23:51:54	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito
Outros	questionario_dvss.pdf	09/11/2016 23:49:53	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta_anuencia_cedimi.jpeg	09/11/2016 23:49:18	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta_anuencia_adab.jpeg	09/11/2016 23:49:04	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_assentimento.pdf	09/11/2016 23:48:33	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.pdf	09/11/2016 23:48:23	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.858.499

Ausência	TCLE.pdf	09/11/2016 23:48:23	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	disregulacao_autonomica.pdf	09/11/2016 23:48:10	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	09/11/2016 23:47:05	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito
Recurso do Parecer	recurso.pdf	04/10/2016 21:49:17		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	disregulacao_autonomica_pdf.pdf	04/10/2016 21:48:46	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	disregulacao_autonomica_pdf.pdf	04/10/2016 21:47:26	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_772869.pdf	04/09/2016 10:26:28		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_disregulacao_autonomic a.pdf	04/09/2016 10:26:03	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito
Outros	Roma_III.pdf	09/08/2016 22:15:45	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento.pdf	09/08/2016 22:14:28	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/08/2016 22:14:11	Rhaiana Gondim Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 09 de Dezembro de 2016

Assinado por:
CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS
 (Coordenador)

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275**Bairro:** BROTAS**UF:** BA**Município:** SALVADOR**Telefone:** (71)3276-8225**CEP:** 40.290-000**E-mail:** cep@bahiana.edu.br

Anexo G – Comprovante de aceite do artigo: “Evaluation of autonomic function in children and adolescents with overactive bladder”

6/26/2021

ScholarOne Manuscripts

International Braz J Urol

Decision Letter (IBJU-2021-0177.R1)**From:** lufavorito@yahoo.com.br**To:** rhaianagondim@gmail.com**CC:****Subject:** International Braz J Urol - Decision on Manuscript ID IBJU-2021-0177.R1**Body:** 15-Jun-2021


Dear Dr. Gondim:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Evaluation of autonomic function in children and adolescents with overactive bladder" in its current form for publication in the International Braz J Urol. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the International Braz J Urol, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Dr. Luciano Favorito
Editor-in-Chief, International Braz J Urol
lufavorito@yahoo.com.br

Associate Editor
Comments to the Author:
(There are no comments.)

Date Sent: 15-Jun-2021 Close Window