

Bexiga Neurogênica na Infância: Diagnóstico e Tratamento Conservador

Autoria:

Antônio Macedo Júnior

Ricardo Simões

Ubirajara Barroso

Wanderley M Benardo

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DA EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: Urinary Bladder, Neurogenic; Urinary Bladder Neurogenic Dysfunction; Atonic Neurogenic Bladder; Neurogenic Bladder Disorder; Urodynamics; ultrasonography; Catheterization, Urethral; Cholinergic Antagonists; Botulinum Toxin Type A. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica, sendo utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão no grupo. Toda a diretriz foi revisada por grupo especializado independente em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DA EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Descrever as principais recomendações nas diversas modalidades de diagnóstico e tratamento da bexiga neurogênica na infância.

INTRODUÇÃO

Bexiga neurogênica é termo que descreve disfunção vesicoesfincteriana que acomete portadores de doenças do sistema nervoso central ou periférico. É por definição, um distúrbio na inervação da bexiga e musculatura do assoalho pélvico, que compõe o esfíncter urinário, e que por esta razão atuam de maneira disfuncional¹.

A bexiga neurogênica decorre de várias condições como doenças congênitas da coluna vertebral e medula, traumas medulares, tumores, mielites e neuropatias congênitas e adquiridas⁴(**D**). O termo tem sido utilizado para pacientes pediátricos, nos quais a disfunção decorre de patologia neurológica congênita como nos casos de mielomeningoceles (a mais frequente das mielodisplasias), agenesia sacral, paralisia cerebral, e para adultos com doenças neurológicas que provocam sintomas do trato urinário inferior, como no trauma raquimedular, doença de Parkinson, esclerose múltipla, diabetes etc⁵(**C**).

Independentemente da etiologia, o curso natural quase sempre envolve alterações na função de armazenamento (fases de enchimento/reservatório de urina) e ou na fase de esvaziamento, podendo haver redução ou ausência da contratilidade vesical e dissinergia vesicoesfincteriana.

O comportamento do trato urinário inferior na bexiga neurogênica apresenta características individualizadas para cada paciente, podendo ocorrer diferentes variações da contratilidade vesical e da atividade do esfíncter urinário externo tais como:

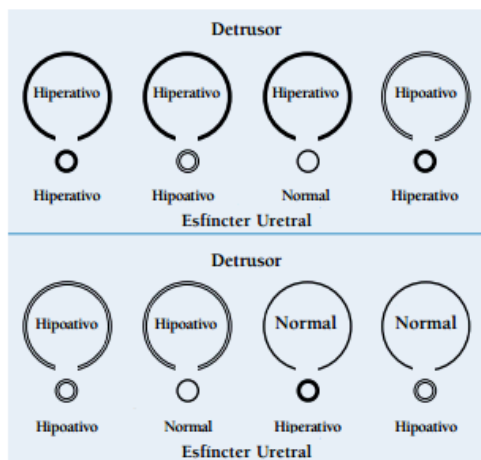
- **Sinergia** - pacientes com sinergia apresentam comportamento fisiológico do trato urinário inferior. Nestes casos, o armazenamento urinário ocorre dentro de pressões normais e a micção ocorre de maneira coordenada entre a contração do detrusor e o relaxamento do esfíncter urinário;

- **Dissinergia detrusor-esfincteriana** - é a variação mais comum. Pode haver ou não hipertonicidade vesical. Frente às contrações do detrusor, o mecanismo esfincteriano se contrai, ou falha em relaxar, com conseqüente quadro de obstrução infravesical, resultando em elevadas pressões intravesicais. Frequentemente a capacidade vesical é reduzida devido à hipertonicidade e baixa complacência do detrusor. Perdas urinárias ocorrem quando a pressão vesical se sobrepõe à pressão esfincteriana. Há dificuldade de esvaziamento vesical, propiciando alto resíduo urinário e refluxo vesicoureteral, com risco significativo de lesão renal;

- **Denervação** – Nestes casos o detrusor é arreflexo ou pouco contrátil. O esfíncter distal é fixo, incompetente e sem potenciais elétricos detectáveis frente a qualquer estímulo, permitindo perda urinária. As pressões vesicais são reduzidas, sendo baixo o risco de lesão para o trato urinário superior.

A classificação do padrão de disfunção neurogênica do trato urinário inferior mais extensamente utilizada é a proposta por Madersbacher:

Fig. 1: Sistema de classificação da EAU-Madersbacher



O tratamento deve sempre ser adaptado à situação de cada paciente, dependendo da avaliação neurológica, com a finalidade de preservar a função renal, restabelecer a dinâmica de enchimento e esvaziamento vesical e proporcionar melhor qualidade de vida^{2,3}(D)⁶(C).

1. COMO DEVE SER FEITA A AVALIAÇÃO INICIAL DA CRIANÇA COM BEXIGA NEUROGÊNICA?

A disfunção do trato urinário inferior tem progressivamente ocupado um lugar de importância na clínica pediátrica. O modo como crianças com bexiga neurogênica se apresentam clinicamente é muito variável, mas geralmente a incontinência urinária é o primeiro sinal de alteração do trato urinário inferior, com potencial para complicações futuras. Além de constrangimentos sociais com consequências psicológicas, podem levar a lesões irreversíveis do parênquima renal.

A abordagem inicial depende principalmente de uma detalhada avaliação clínica, por meio de história médica e obstétrica e exame físico minuciosos⁷⁻¹⁰(D). Na anamnese, a aquisição de informações a respeito do treinamento e controle da micção e evacuação, funcionamento do trato urinário, hábito miccional, dados referentes à função intestinal, são fundamentais, bem como histórico de infecções do trato urinário (ITUs). Detalhes sobre o período em que a criança fez a transição das fraldas para o controle esfínteriano são muito importantes. O hábito miccional, analisado por meio de diário miccional deve trazer informações sobre frequência de micção, volume máximo urinado, consumo de líquidos, perdas de urina diurna e noturna. Deve-se questionar se há dificuldade para iniciar a micção ou se há necessidade da utilização de manobras manuais de esvaziamento vesical para que a micção ocorra, uma vez que estes dados identificam as crianças com retenção urinária. Perdas urinárias involuntárias devem ser

caracterizadas (perdas completas ou escapes urinários), o que na maioria das vezes sinalizam incapacidade vesical em executar o esvaziamento vesical completo. Quanto ao hábito intestinal as famílias devem ser abordadas com relação à frequência das evacuações, consistência das fezes e se há escapes fecais completos ou incompletos. O questionamento sobre o histórico de ITUs deve englobar se houve confirmação laboratorial e se havia sintomas clínicos. A utilização de medicamentos pelo paciente deve também ser investigada, dada a possibilidade de interferência com a função vesical (diuréticos, analgésicos, opiáceos, anticolinérgicos).

O exame físico deve ser completo, com maior relevância à avaliação neurológica do paciente incluindo a verificação de sinais neurológicos de sensibilidade das extremidades. Importante é a avaliação da região lombossacral, pois presença de manchas, tufo de pelos, assimetria da prega glútea, lipomas, podem falar a favor de espinha bífida oculta.

Após a análise dos dados de anamnese e exame físico, parte-se para os exames complementares, sendo imprescindíveis análise bioquímica da urina com urocultura.

Recomendação

A avaliação inicial de paciente com bexiga neurogênica deve incluir história clínica detalhada, exame físico minucioso e exames complementares incluindo análise bioquímica da urina e urocultura.

2. QUAL É O PAPEL DO EXAME ULTRASSONOGRÁFICO NO DIAGNÓSTICO DA BEXIGA NEUROGÊNICA NA INFÂNCIA?

Os exames de imagem são importantes, tanto para o diagnóstico quanto acompanhamento dos pacientes com bexiga neurogênica. O exame ultrassonográfico do aparelho urinário é bem tolerado pelas crianças e apresenta baixo custo comparado a outros métodos. Por ser exame não invasivo, deve ser o primeiro a ser realizado nos casos suspeitos de lesão anatômica ou neurológica; infecções do trato urinário e nos casos onde exista clínica sugestiva de processo obstrutivo¹¹(B). Todavia, apesar destas qualidades, além da dependência do examinador carece da elaboração de critérios normatizadores¹²(B)¹³(D).

A ultrassonografia permite a visualização anatômica dos rins, possibilitando a avaliação da ecogenicidade do córtex e medula renal, permitindo por conseguinte detectar alterações do tipo hidronefrose; presença de sistema coletor duplo com ureter ectópico e cicatrizes renais, apesar de pequenas cicatrizes poderem passar despercebidas. Por meio da ultrassonografia, pode-se avaliar o resíduo urinário e espessura da parede vesical, permitindo, além da identificação, com boa sensibilidade, da disfunção vesical, atuar como ferramenta de rastreamento para a identificação de fator de risco associado a deterioração do trato urinário superior, uma vez que padrão de espessura da parede vesical desfavorável (superior a 3,3 mm) demonstrou valor preditivo positivo de 85,7%, valor

preditivo negativo de 90,7%, especificidade de 75,0% e sensibilidade de 95,1%, com alto valor preditivo para os padrões urodinâmicos desfavoráveis^{11,12,14}(B).

Recomendação

O exame ultrassonográfico deve ser solicitado na avaliação inicial da criança com bexiga neurogênica, devendo-se avaliar a medida do córtex renal, presença de dilatação da pelve renal e do ureter, espessura da parede vesical, medida do volume vesical e resíduo vesical pós-miccional, se possível.

3. QUAL É O VALOR DO ESTUDO URODINÂMICO NO DIAGNÓSTICO DA BEXIGA NEUROGÊNICA NA INFÂNCIA?

O estudo urodinâmico é o exame complementar mais importante, pois fornece informações funcionais sobre o trato urinário inferior. Consiste na avaliação da capacidade cistométrica, estudo de fluxopressão, função uretral e pressão de abertura. Este estudo, avaliando a função do trato urinário inferior, se tornou essencial para a caracterização e manuseio das crianças com bexiga neurogênica e disfunções funcionais mais severas, podendo auxiliar na indicação do melhor tratamento^{15,16}(C). Os achados urodinâmicos podem ainda prever quais pacientes apresentam risco potencial para deterioração do trato urinário superior^{17,18}(C).

Crianças com mielodisplasia foram examinadas utilizando-se da urografia excretora, uretrocistografia miccional e avaliação urodinâmica no período neonatal e a partir de então periodicamente para determinar aquelas com risco de descompensação do trato urinário. A avaliação urodinâmica inicial demonstrou que 50% apresentavam **dissinergia detrusor-esfíncteriana**, 25% apresentavam **atividade sinérgica do esfíncter**, e outros 25% com **detrusor arreflexo**. Treze (72%) do grupo com dissinergia tinha, no momento da avaliação, ou apresentou durante o seguimento, hidroureteronefrose, enquanto que este foi o caso, em apenas dois (22%) daquelas crianças portadoras de atividade sinérgica do esfíncter e um (11%) com detrusor arreflexo. As condições desses 16 pacientes melhoraram após a descompressão por vesicostomia cutânea ou cateterismo intermitente. Neste estudo, pode-se observar que crianças com dissinergia detrusor-esfíncteriana apresentam alto risco de deterioração do trato urinário¹⁷(C).

Recomendação

A avaliação urodinâmica é essencial em toda criança que se apresente com lesão neurogênica. Neste estudo é importante a verificação das pressões de enchimento, esvaziamento e avaliação da complacência vesical, sendo possível determinar e classificar o tipo de disfunção miccional e identificar fatores de risco, como a dissinergia vesicoesfíncteriana.

4. QUAL É O VALOR DESEMPENHADO PELO CATETERISMO INTERMITENTE LIMPO COMO FORMA DE TRATAMENTO CONSERVADOR DA BEXIGA NEUROGÊNICA NA INFÂNCIA?

O principal objetivo no tratamento das crianças com bexiga neurogênica é a preservação da função renal, seguido do controle e prevenção de infecções urinárias e da aquisição de continências urinária e fecal, com consequente reintegração social e melhora da qualidade de vida destes pacientes^{19,20}(D). O tratamento destas crianças deve ser iniciado pouco tempo após o seu nascimento para a prevenção das lesões renais, sendo o manejo conservador geralmente a abordagem inicial nestes casos³⁰(C). Estudo randomizado com pequeno número de pacientes e estudos retrospectivos demonstram que o tratamento proativo da bexiga neurogênica com cateterismo intermitente e anticolinérgicos é melhor indicado quando houver demonstrações de deterioração urinária²⁸(C)²⁹(A).

O cateterismo intermitente foi utilizado pela primeira vez em 1966 por Guttman e Frankel para o esvaziamento da bexiga em pacientes com lesão neurológica e difundido por Lapidus et al. a partir de 1972, recebendo o nome de cateterismo intermitente limpo (CIL)^{21,22}. É uma técnica limpa, não estéril que consiste na introdução de um cateter limpo na bexiga por meio do meato urinário, possibilitando o esvaziamento vesical. Rabinovitch em 1974 e Lyon et al. em 1975 reportaram o sucesso do cateterismo vesical intermitente no manejo das crianças com mielomeningocele^{23,24}(C). A partir de então, pela sua facilidade de utilização, tornou-se uma das principais ferramentas no tratamento conservador dos distúrbios neurogênicos na criança, uma vez que diminui a pressão intravesical e melhora ou evita o refluxo vesicoureteral. Também auxilia no controle das infecções do trato urinário e possui papel importante para a aquisição de continência urinária^{25-27,31}(C).

Recomendação

O cateterismo intermitente limpo (CIL) é considerado seguro e efetivo para pacientes com disfunção vesicoesfincteriana, sendo os melhores candidatos o este tratamento aqueles com arreflexia do detrusor ou que apresentam resíduo miccional elevado. Ao permitir o esvaziamento vesical e abolir o resíduo urinário, o CIL propicia o aumento da capacidade vesical funcional, a diminuição dos níveis pressóricos vesicais, reduzindo os riscos de infecção do trato urinário, de refluxo vesicoureteral e por conseguinte de lesão do trato urinário superior. É procedimento considerado de fácil execução, que mais se aproxima da função vesical normal, melhorando a autoestima e preservando a função renal.

5. QUAL É O VALOR DESEMPENHADO PELOS AGENTES ANTICOLINÉRGICOS NO TRATAMENTO DA BEXIGA NEUROGÊNICA NA INFÂNCIA?

Os principais medicamentos utilizados no manuseio da criança com disfunção neurogênica da bexiga são os agentes anticolinérgicos.

Provocando inibição dos receptores muscarínicos M2 e M3, reduzem a amplitude das contrações, diminuindo a pressão intravesical e aumentando a capacidade funcional da bexiga. Dentre eles, o cloridrato de oxibutinina é o mais amplamente utilizado e com maior experiência acumulada no uso em recém nascidos e crianças, apresentando boa tolerabilidade e poucos efeitos colaterais^{34,42}(**B**). Diversos estudos têm demonstrado sua eficácia na redução da pressão intravesical e aumento da capacidade da bexiga neurogênica, preservando desta maneira a função renal^{32,33,36}(**C**).

Estudo prospectivo desenhado com o intuito de avaliar a utilização do cateterismo intermitente limpo associado ao uso da oxibutinina na prevenção da deterioração do trato urinário superior, em crianças com mielomeningocele e portadoras de bexiga neurogênica, identificou redução nas contrações não inibidas, assim como redução na pressão de enchimento vesical, sendo que durante o período de seguimento de cinco anos, 92% das crianças permaneceram com função renal normal³⁵(**B**).

Em outro estudo, crianças com mielomeningocele e disfunção neurogênica vesical foram avaliadas com urodinâmica antes e após três meses do início da terapia, sendo observado que o emprego da oxibutinina possibilitou aumento significativo na capacidade vesical máxima, bem como diminuição na pressão do detrusor. Pode-se observar que a continência foi melhorada em 70% dos pacientes com mais de 6 anos de idade³⁷(**B**).

Outro medicamento promissor é o tartarato de tolterodina. Tal como a oxibutinina, é um antagonista do receptor muscarínico, e sua eficácia no tratamento da bexiga hiperativa tem sido demonstrada em adultos e também em crianças³⁸(**B**). A tolterodina é atualmente o anticolinérgico mais seletivo para a ação vesical e com menores índices de efeitos colaterais. Comparado à oxibutinina, a sua seletividade para a bexiga é semelhante, mas oito vezes menos potente nos receptores antimuscarínicos da glândula parótida, causando menos boca seca³⁹(**D**). Há poucos estudos sobre o uso da tolterodina na bexiga neurogênica. Esses mostram que esta droga pode ser eficaz, mas não há estudos comparativos com a oxibutinina, o agente mais tradicionalmente utilizado⁴⁰(**B**).

Todavia, o maior problema relacionado à oxibutinina refere-se a elevada taxa de efeitos colaterais. Boca seca, constipação e intolerância ao calor podem ser vistos em quase um terço dos pacientes e são a principal razão para o abandono do tratamento.

Alternativa potencial visando a redução dos efeitos colaterais bem como refratariedade ao tratamento oral com oxibutinina, seria a administração intravesical deste medicamento⁴⁴(**C**). Os mecanismos subjacentes a este modo de administração têm sido investigados por vários grupos, sendo demonstrado que uma diminuição do metabolismo de primeira passagem da oxibutinina após instilação intravesical, pode explicar a redução clinicamente relevante de efeitos secundários sistêmicos comparados com a terapia por via oral⁴⁸(**D**). De uma maneira geral, esta forma de administração encontra-se relacionada ao aumento da capacidade vesical máxima bem como redução

na pressão do detrusor^{45,46}(C)⁴⁷(B). Entretanto, em virtude das muitas preparações diferentes descritas, e das muitas discrepâncias nos resultados e adesão dos pacientes ao tratamento, as evidências atuais são insuficientes para a recomendação desta terapia uma vez que são insuficientes para estimar sua real eficácia⁴¹(C)⁴³(A).

Recomendação

O tratamento da bexiga neurogênica com agentes anticolinérgicos associado ou não ao cateterismo intermitente limpo perfaz a pedra angular da abordagem conservadora. São contraindicados nos casos de glaucoma de ângulo fechado não operado. A oxibutinina e a propiverina são os medicamentos mais estudados na população pediátrica.

6. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELA TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DA BEXIGA NEUROGÊNICA NA INFÂNCIA?

Desde a década de 80, a toxina botulínica (BTX) tem sido utilizada para o tratamento de inúmeras condições, como o estrabismo, distonia, espasticidade e outros distúrbios, associados a inadequada contração do músculo estriado. Substância natural produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, a BTX atua como um bloqueador seletivo da liberação de acetilcolina na fenda sináptica da junção neuromuscular, promovendo um tipo de paralisia flácida. Além desse mecanismo, a BTX é capaz de bloquear a liberação de ATP, evento indispensável para contração muscular⁴⁹(D).

Estudada inicialmente em pacientes com lesão medular, a BTX possibilita o bloqueio dos estímulos aferentes vesicais; a inibição dos estímulos motores eferentes correspondentes e, conseqüentemente, bloqueio da contração vesical, o que determinou o seu emprego em pacientes pediátricos com hiperatividade detrusora neurogênica, tornando-se uma opção atraente para estes pacientes, sobretudo naqueles com dissinergia vesicoesfincteriana⁵⁰(D).

Em pacientes com incontinência urinária decorrente de bexiga neurogênica ocasionada por lesão medular ou outra doença relacionada a incontinência de causa neurogênica, a utilização da BTX determinou aumento significativo da capacidade cistométrica máxima e redução da pressão detrusora máxima^{51,55}(B). Com relação a população pediátrica, estudos analisando crianças portadoras de hiperatividade neurogênica do detrusor, submetidas ao tratamento com BTX, identificaram, por meio da avaliação urodinâmica, aumento na capacidade cistométrica máxima bem como redução na pressão detrusora máxima, sendo que em nenhum destes estudos foram relatados efeitos colaterais⁵²⁻⁵⁴(B).

Recomendações

O tratamento com BTX de pacientes com hiperatividade detrusora neurogênica relaciona-se a melhora em parâmetros urodinâmicos (aumento na capacidade cistométrica máxima e diminuição na pressão detrusora), ocasionando ganho significativo de capacidade e complacência vesicais,

diminuindo por conseguinte os episódios de incontinência urinária. Dados a longo prazo a respeito de eficácia e segurança do uso da BTX em crianças ainda são limitados.

A BTX deve ser evitada em pacientes com doenças neuromusculares, como miastenia gravis e em uso de aminoglicosídeos, que podem potencializar a fraqueza neuromuscular.

REFERÊNCIAS

1. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006;176:314-24.
2. Gormley EA. Urologic complications of the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am* 2010;37:601-7.
3. Jeong SJ, Cho SY, Oh SJ. Spinal cord/brain injury and the neurogenic bladder. *Urol Clin North Am*. 2010;37:537-46.
4. Samson G, Cardenas DD. Neurogenic bladder in spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2007;18:255-74, vi.
5. Sammour ZM, Gomes CM, Barbosa ER, Lopes RI, Sallem FS, Trigo-Rocha FE, et al. Voiding dysfunction in patients with Parkinson's disease: impact of neurological impairment and clinical parameters. *Neurourol Urodyn* 2009;28:510-5.
6. Sidi AA, Peng W, Gonzalez R. Vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia: natural history and results of treatment. *J Urol* 1986;136(1 Pt 2):329-31.
7. Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:541-51.
8. Bankhead RW, Kropp BP, Cheng EY. Evaluation and treatment of children with neurogenic bladders. *J Child Neurol* 2000;15:141-9.
9. Berger D. Neurogenic bladder in the child: diagnostic and therapeutic approaches. *Ther Umsch*. 1983;40:430-6.
10. Panicker JN, De Sèze M, Fowler CJ. Neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Handb Clin Neurol* 2013;110:209-20.
11. Yeung CK, Sreedhar B, Leung YF, Sit KY. Correlation between ultrasonographic bladder measurements and urodynamic findings in children with recurrent urinary tract infection. *BJU Int* 2007;99:651-5.
12. Chang SJ, Yang SS. Variability, related factors and normal reference value of post-void residual urine in healthy kindergarteners. *J Urol* 2009;182(4 Suppl):1933-8.
13. Oelke M. International Consultation on Incontinence-Research Society (ICI-RS) report on non-invasive urodynamics: the need of standardization of ultrasound bladder and detrusor wall thickness measurements to quantify bladder wall hypertrophy. *Neurourol Urodyn* 2010;29:634-9.

14. Tanaka H, Matsuda M, Moriya K, Mitsui T, Kitta T, Nonomura K. Ultrasonographic measurement of bladder wall thickness as a risk factor for upper urinary tract deterioration in children with myelodysplasia. *J Urol* 2008;180:312-6.
15. McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981;126:205-9.
16. Sidi AA, Dykstra DD, Gonzalez R. The value of urodynamic testing in the management of neonates with myelodysplasia: a prospective study. *J Urol* 1986;135:90-3.
17. Bauer SB, Hallett M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR, Gibson S, et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA* 1984;252:650-2.
18. Bruschini H, Almeida FG, Srougi M. Upper and lower urinary tract evaluation of 104 patients with myelomeningocele without adequate urological management. *World J Urol* 2006;24:224-8.
19. Nijman RJ. Neurogenic and non-neurogenic bladder dysfunction. *Curr Opin Urol* 2001;11:577-83.
20. Bankhead RW, Kropp BP, Cheng EY. Evaluation and treatment of children with neurogenic bladders. *J Child Neurol* 2000;15:141-9.
21. Guttmann L, Frankel H. The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia*. 1966;4:63-84.
22. Lapidus J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol* 1972;107:458-61.
23. Rabinovitch HH. Bladder evacuation in child with meningomyelocele. *Urology* 1974;3:425-7.
24. Lyon RP, Scott MP, Marshall S. Intermittent catheterization rather than urinary diversion in children with meningomyelocele. *J Urol* 1975;113:409-17.
25. Lin-Dyken DC, Wolraich ML, Hawtrey CE, Doja MS. Follow-up of clean intermittent catheterization for children with neurogenic bladders. *Urology* 1992;40:525-9.
26. Scott JE, Deegan S. Management of neuropathic urinary incontinence in children by intermittent catheterization. *Arch Dis Child* 1982;57:253-8.
27. Mollard P, Basset T, Gounot E, Sol Hernandez A, Viguier JL. Results of intermittent catheterization in neurogenic bladder in children and adolescents. 165 cases from 1976 to 1986. *Chir Pediatr* 1987;28:269-75.
28. Perez-Marrero R, Dimmock W, Churchill BM, Hardy BE. Clean intermittent catheterization in myelomeningocele children less than 3 years old. *J Urol* 1982;128:779-81.
29. Geraniotis E, Koff SA, Enrile B. The prophylactic use of clean intermittent catheterization in the treatment of infants and young children with myelomeningocele and neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 1988;139:85-6.
30. Joseph DB, Bauer SB, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. Clean, intermittent catheterization of infants with neurogenic bladder. *Pediatrics*. 1989;84:78-82.
31. Plunkett JM, Braren V. Five-year experience with clean intermittent catheterization in children. *Urology* 1982;20:128-30.

32. Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol* 2006;49:908-13.
33. Kaefer M, Pabby A, Kelly M, Darbey M, Bauer SB. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol* 1999;162(3 Pt 2):1068-71.
34. Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, Darbey MM, Peters CA, Atala A, et al. The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol* 1995;154:1500-4.
35. Kasabian NG, Bauer SB, Dyro FM, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. The prophylactic value of clean intermittent catheterization and anticholinergic medication in newborns and infants with myelodysplasia at risk of developing urinary tract deterioration. *Am J Dis Child* 1992;146:840-3.
36. Baskin LS, Kogan BA, Benard F. Treatment of infants with neurogenic bladder dysfunction using anticholinergic drugs and intermittent catheterisation. *Br J Urol* 1990;66:532-4.
37. Goessl C, Knispel HH, Fiedler U, Härle B, Steffen-Wilke K, Miller K. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology* 1998;51:94-8.
38. Appell RA, Abrams P, Drutz HP, Van Kerrebroeck PE, Millard R, Wein A. Treatment of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine. *World J Urol* 2001;19:141-7.
39. Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG, Stahl M, Sparf B. Tolterodine--a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol* 1997;327:195-207.
40. Mahanta K, Medhi B, Kaur B, Narasimhan KL. Comparative efficacy and safety of extended-release and instant-release tolterodine in children with neural tube defects having cystometric abnormalities. *J Pediatr Urol* 2008;4:118-23.
41. Kasabian NG, Vlachiotis JD, Lais A, Klumpp B, Kelly MD, Siroky MB, et al. The use of intravesical oxybutynin chloride in patients with detrusor hypertonicity and detrusor hyperreflexia. *J Urol* 1994;151:944-5.
42. Franco I, Horowitz M, Grady R, Adams RC, de Jong TP, Lindert K, et al. Efficacy and safety of oxybutynin in children with detrusor hyperreflexia secondary to neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 2005;173:221-5.
43. Guerra LA, Moher D, Sampson M, Barrowman N, Pike J, Leonard M. Intravesical oxybutynin for children with poorly compliant neurogenic bladder: a systematic review. *J Urol* 2008;180:1091-7.
44. Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *BJU Int* 2001;87:674-8.
45. Painter KA, Vates TS, Bukowski TP, Fleming P, Freedman AL, Smith CA, et al. Long-term intravesical oxybutynin chloride therapy in children with myelodysplasia. *J Urol* 1996;156:1459-62.
46. Kaplinsky R, Greenfield S, Wan J, Fera M. Expanded followup of intravesical oxybutynin chloride use in children with neurogenic bladder. *J Urol* 1996;156:753-6.
47. Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. Intravesical application

of a stable oxybutynin solution improves therapeutic compliance and acceptance in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 1998;160(3 Pt 2):1084-7.

48. Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, Björk H, Casaer P, Andersson KE. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol* 1998;160(3 Pt 1):892-6.

49. Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl* 1997;6:S146-68.

50. Schurch B, Corcos J. Botulinum toxin injections for paediatric incontinence. *Curr Opin Urol* 2005;15:264-7.

51. Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005;174:196-200.

52. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology* 2002;59:325-7.

53. Schulte-Baukloh H, Michael T, Stürzebecher B, Knispel HH. Botulinum-a toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol* 2003;44:139-43.

54. Safari S, Jamali S, Habibollahi P, Arshadi H, Nejat F, Kajbafzadeh AM. Intravesical injections of botulinum toxin type A for management of neuropathic bladder: a comparison of two methods. *Urology* 2010;76:225-30.

55. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 2004;45:510-5.