

Fernanda Cristiane de Melo

Influência da prenhez e do parto sobre a uretra: estudo experimental em ratas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, área de Ginecologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Aparecido Donizeti Agostinho

Botucatu - SP

2007

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Melo, Fernanda Cristiane de.

Influência da prenhez e do parto sobre a uretra: estudo experimental em ratas / Fernanda Cristiane de Melo. – Botucatu : [s.n.], 2007

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2007.

Orientador: Aparecido Donizeti Agostinho

Assunto CAPES: 40101150

1. Parto (Obstetrícia) 2. Gravidez 3. Incontinência urinária

CDD 618.3

Palavras-chave: Bexiga; Fibras musculares; Incontinência urinária; Parto; Prenhez; Uretra



Dedicatória

A Deus que a cada dia está mais presente em meu caminho me dando ânimo e perseverança. Obrigada por permitir que tudo aconteça segundo sua vontade e no seu devido tempo.

Aos meus pais João e Maria que, com muito amor, estiveram sempre ao meu lado, incentivando, acreditando e vivenciando cada momento desta conquista.

Às minhas irmãs Aline e Fabrícia, companheiras de todo hora, que com todo carinho, atenção e dedicação sempre me apoiaram e ajudaram.

À minha sobrinha Maria Eduarda, grande presente de Deus, que faz a vida ficar mais alegre, me distrai das responsabilidades e me motiva a novos sonhos.

Ao querido Alexandre que, com disposição, paciência e amor, compartilhou os momentos de dificuldades, dando-me incentivo para concluir este objetivo.



Agradecimientos

Ao meu orientador, Prof. Dr. Aparecido Donizeti Agostinho, pela confiança demonstrada desde o primeiro momento, pelos conhecimentos transmitidos de forma serena e tranqüila e pelo incentivo sempre presente.

Ao Prof. Dr. Sérgio Luís Felisbino e Prof. Dr^o. Maéli Dal Pai Silva do Departamento de Morfologia da UNESP, pela acolhimento no laboratório e colaboração fundamental para o enriquecimento deste trabalho.

Ao estatístico Hélio Rubens de Carvalho Nunes, do Grupo de Apoio à Pesquisa – GAP da UNESP pela dedicação na análise estatística.

Aos funcionários do Laboratório de Urologia Experimental da UNESP, José Lucas de Carvalho, Mara Elizabeth Gaiotto Seabra e Lindalva Casteletto pelo precioso auxílio e presteza em várias fases deste trabalho.

À funcionária Sueli Cruz Michelin do Departamento de Morfologia da UNESP, pela colaboração.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação, Regina Célia Spadin, Natanael Pinheiro Salles, Janete Aparecida Herculano Nunes Silva e Lilian Cristina Nadal Bianchi, pela compreensão, orientação e amizade.

Às funcionárias do Departamento de Urologia, Andréa Garcia Chiamente e Glaucia Luzia Garcia Chiamente pelo auxílio sempre atencioso e carinhoso.

Ao fotógrafo Sílvio Geraldo dos Santos Junior do Departamento de Documentação científica da UNESP pela excelente trabalho fotográfico...

À amiga Josiane Lopes pela atenção, presteza e pela dedicação no trabalho de tradução.

Aos professores da Faculdade de Apucarana - FAP, em especial o coordenador do curso de Fisioterapia, Prof. Kléber Andolfato, pela atenção, incentivo, compreensão e amizade compartilhados ao longo desta jornada.

Aos professores do Instituto de Ensino Superior de Londrina – INESUL, em especial à coordenadora do curso de Fisioterapia, Prof^a Isabel Cristina Vicente de Rezende, pelo carinho e compreensão nos momentos de minha ausência.

Às pessoas amigas que estiveram sempre por perto e tomaram parte em minhas dúvidas, ansiedades sempre me incentivando.

Agradecimento especial às queridas amigas Hébila Fontana Duarte e Sabrina Michels Muchale, pela generosidade, incentivo, amizade e amor com que me acompanharam em vários momentos do meu mestrado... obrigada...

Às queridas amigas Cláudia Patrícia Cardoso Martins Siqueira e Suhaila Mahmoud Snili Santos, pelos conhecimentos compartilhados como professoras, pelo incentivo durante as primeiras viagens e pelo carinho e amizade.

E também

Às inúmeras pessoas especiais que encontrei ao longo deste mestrado e demonstraram atenção, presteza, generosidade transformando um simples momento numa atitude de carinho e amizade, meu muito obrigada.



Epigrafe

Bom mesmo é ir a luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, pois o triunfo pertence a quem se atreve... A vida é muita para ser insignificante.

Charles Chaplin



Sumário

LISTA DE FIGURAS	14
LISTA DE TABELAS	16
LISTA DE GRÁFICOS	18
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	20
1. INTRODUÇÃO.....	22
2. REVISÃO DE LITERATURA	26
2.1 Bases anatômicas.....	27
2.1.1 Bexiga.....	27
2.1.2 Uretra.....	29
2.1.3 Assoalho pélvico	31
2.2 Mecanismos de continência urinária.....	32
2.3 Papel da uretra no mecanismo de continência urinária	33
2.4 Papel do assoalho pélvico no mecanismo de continência urinária	36
2.5 Incontinência urinária durante a gestação, prevenção e tratamento..	38
2.6 Estudos experimentais: gestação, parto, uretra e incontinência urinária.....	43
3. OBJETIVOS	46
4. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	48
4.1 Animais de experimentação	49
4.2 Grupos experimentais.....	50
4.3 Procedimentos cirúrgicos	51
4.4 Sacrifício dos animais.....	51
4.5 Pesos uretrais e vesicais	52

4.6 Processamento do material	52
4.7 Análise histológica das fibras musculares	53
4.8 Análise estatística.....	54
5. RESULTADOS	60
5.1 Peso corpóreo das ratas.....	61
5.2 Peso da Bexiga.....	63
5.3 Peso da Uretra.....	64
5.4 Diâmetro das Fibras Musculares.....	65
5.5 Espessura da Musculatura.....	66
6. DISCUSSÃO	68
7. CONCLUSÕES	81
8. RESUMO	83
9. ABSTRACT	86
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
ANEXOS.....	106



Lista de Figuras

Figura 1 -	Bexiga urinária – vista frontal	28
Figura 2 -	Uretra feminina – vista frontal	30
Figura 3 -	Períneo e diafragma urogenital feminino – vista inferior.....	31
Figura 4 -	Coleta de secreção vaginal para teste de acasalamento....	55
Figura 5 -	Esfregaço vaginal para confirmação do acasalamento.....	55
Figura 6 -	Posicionamento do animal para o procedimento cirúrgico..	56
Figura 7 -	Localização da bexiga.....	56
Figura 8 -	Sonda introduzida na bexiga e na uretra.....	57
Figura 9 -	Retirada da bexiga e da uretra.....	57
Figura 10 -	Bexiga e uretra dissecadas.....	58
Figura 11 -	Separação da bexiga e uretra.....	58
Figura 12 -	Fotomicrografia da uretra da rata corada com HE (10X)....	59
Figura 13 -	Fotomicrografia da uretra da rata corada com HE (40X)....	59



Lista de Tabelas

Tabela 1 - Peso corpóreo mediano inicial, 1º e 3º quartil, peso relativo, desvio-padrão (g)	61
Tabela 2 - Peso mediano da bexiga e 1º e 3º quartil (g).....	63
Tabela 3 - Peso mediano da uretra e 1º e 3º quartil (g).....	64
Tabela 4 - Diâmetro mediano e 1º e 3º quartil das fibras musculares (μm).....	65
Tabela 5 - Espessura mediana maior, 1º e 3º quartil e espessura média menor e desvio-padrão da camada muscular (μm).....	66



Lista de Gráficos

Gráfico 1 -	Peso corpóreo mediano das ratas no início do experimento (g).....	62
Gráfico 2 -	Peso corpóreo relativo das ratas (g).....	62
Gráfico 3 -	Peso mediano da bexiga (g).....	63
Gráfico 4 -	Peso mediano da uretra (g).....	64
Gráfico 5 -	Diâmetro mediano das fibras musculares (μm).....	65
Gráfico 6 -	Espessura mediana maior da camada muscular (μm).....	66
Gráfico 7 -	Espessura média menor da camada muscular (μm).....	67



*Lista de Abreviaturas
e Símbolos*

AP –	ASSOALHO PÉLVICO
cm -	CENTÍMETROS
G –	GRUPO
g –	GRAMAS
HE –	HEMATOXILINA-EOSINA
ICS –	INTERNATIONAL CONTINENCE SOCIETY
IU –	INCONTINÊNCIA URINÁRIA
IUE –	INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE ESFORÇO
IUM –	INCONTINÊNCIA URINÁRIA MISTA
IUU –	INCONTINÊNCIA URINÁRIA DE URGÊNCIA
ml –	MILILITROS
µm –	MICRÔMETRO
n –	TAMANHO AMOSTRAL
nº –	NÚMERO
RN –	RECÉM-NASCIDO
UNESP –	UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
W –	WATTS

An anatomical illustration of a human head in cross-section, showing the brain, nasal cavity, and facial structure. The illustration is rendered in a light blue and white color scheme. The brain is the central focus, with the nasal cavity and sinuses visible below it. The text "1. Introdução" is centered over the brain area.

1. Introdução

A incontinência urinária é um problema de saúde pública em razão de sua alta prevalência e morbidade associada. De acordo com a International Continence Society (ICS) a incontinência urinária (IU) é definida como qualquer perda involuntária de urina, sendo considerada um sintoma, quando relatada pelo paciente, ou um sinal, quando é observada pelo médico (ABRAMS, et al., 2002). A incontinência urinária de esforço (IUE) é o tipo que acomete as mulheres com maior frequência e é a perda involuntária de urina quando a pressão vesical excede a pressão uretral máxima na ausência de contrações do músculo detrusor. Outro tipo de alta prevalência é a incontinência urinária de urgência (IUU), na qual há perda urinária em decorrência da hiperatividade do músculo detrusor; quando os dois tipos estão presentes, a incontinência urinária classifica-se como incontinência urinária mista (IUM) (ABRAMS et al., 2002). Em nosso meio, Bellote avaliou 1.606 mulheres com idade entre 15 e 87 anos e verificou prevalência de 30,14% de incontinência urinária entre as participantes, das quais 83,68% apresentaram IUE, 9,09% IUU e 7,02% IUM e notou-se que a frequência de IU aumentou com o envelhecimento, obesidade e parturição e determinou queda na qualidade de vida de suas portadoras (BELLOTE, 2005).

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de IU a gestação e o parto assumem papel relevante. Vários autores investigaram a ocorrência de IU durante a gestação e observaram que a perda involuntária de urina foi um sintoma freqüente durante a gravidez, com incidência que variou entre 30% e 78% (KRISTIANSSON et al., 2001, MEYER et al., 2001, EFTEKHAR et al., 2006, THOMASON et al., 2007), no entanto, a causa da IUE

transitória na gravidez permanece incerta (VIKTRUP et al., 1992, KRISTIANSSON et al., 2001), devendo sua conseqüência, em longo prazo, no que concerne ao eventual surgimento de IU novamente no futuro, ser mais bem estudada.

Di Stefano et al. realizaram um estudo com 150 mulheres grávidas e verificaram que 48% delas relataram IUE durante a gravidez, com maior gravidade, sobretudo no segundo e terceiro trimestres de gestação (DI STEFANO et al., 2000). Em outro estudo, Morkved e Bo relataram incidência de 42% de perda urinária durante a gravidez, permanecendo o número de pacientes com queixa de incontinência, após dois meses do parto, quase inalterado, ou seja, em torno de 38% (MORKVED e BO, 1999).

Ao investigar os fatores etiológicos responsáveis pela IUE, vários autores concordaram que lesões da inervação do assoalho pélvico e uretra, alterações vasculares, musculares, das fâscias e ligamentos de sustentação, hipermobilidade do colo vesical, entre outros, são fatores importantes do desenvolvimento da IUE; no entanto, o exato mecanismo ainda não foi totalmente esclarecido (CARLILE et al., 1988, GILPIN, et al., 1989, ALLEN, et al., 1990, HALE, et al., 1999, BAKIRCIOGLU, 2000, KUO, 2002). No processo de manutenção da continência urinária é fundamental a integridade das estruturas da uretra para exercer pressão maior que a vesical no repouso e em situações de esforço, impedindo dessa forma as perdas urinárias (BARNICK e CARDOZO, 1993, HALE et al., 1999, KOSMISKAS, et al., 2002).

Nas últimas décadas ocorreram inúmeros avanços que permitiram aprimorar o diagnóstico e, por conseguinte, o tratamento desta afecção. Entretanto, o estudo dos fatores etiopatogênicos e de risco do desenvolvimento de IU pode, no futuro, levar a ações preventivas e terapêuticas de grande impacto. Em especial, o tratamento fisioterapêutico da IU, por meio do fortalecimento das estruturas musculares do assoalho pélvico, tem progressivamente ocupado papel de destaque e é utilizado como tratamento de primeira escolha, por parcela significativa dos especialistas envolvidos na terapia da IU, ou como método preventivo contra o desenvolvimento futuro desta afecção.

Diante do exposto, utilizou-se este estudo com ratas como modelo experimental com o intuito de reunir informações sobre as modificações determinadas pela prenhez e puerpério nas estruturas anatômicas da uretra, como forma de contribuir para o entendimento dos fatores fisiopatológicos envolvidos na gênese da incontinência urinária nesse período.



2. Revisão de Literatura

2.1 BASES ANATÔMICAS

A continência urinária feminina ocorre devido à atividade integrada da bexiga, uretra e assoalho pélvico cujas funções estão sucintamente descritas abaixo:

2.1.1 BEXIGA

A bexiga é um órgão muscular oco que possui funções relativamente simples, qual seja a de preservar urina a baixas pressões e proporcionar contração eficaz para seu esvaziamento durante a micção, em intervalos socialmente aceitáveis e sem perdas involuntárias nos intervalos das micções (REIS, 2002). A bexiga é composta basicamente pelo músculo detrusor e coberta externamente por camada adventícia e serosa (ROCHA e FRAGA, 2005). O corpo da bexiga é formado por fibras do músculo detrusor que se distribuem em sentido longitudinal, circular e em espiral, formando uma rede, estrutura que permite a sua distensão durante o enchimento vesical e contrações uniformes durante a micção. A base localiza-se abaixo dos orifícios ureterais e é formada pelo prolongamento das fibras do detrusor, que nessa região tomam sentido circular e longitudinal. Durante o enchimento vesical o corpo se distende tridimensionalmente, enquanto a base permanece fixa, o que contribui para manutenção da continência (MACIEL, 2002).

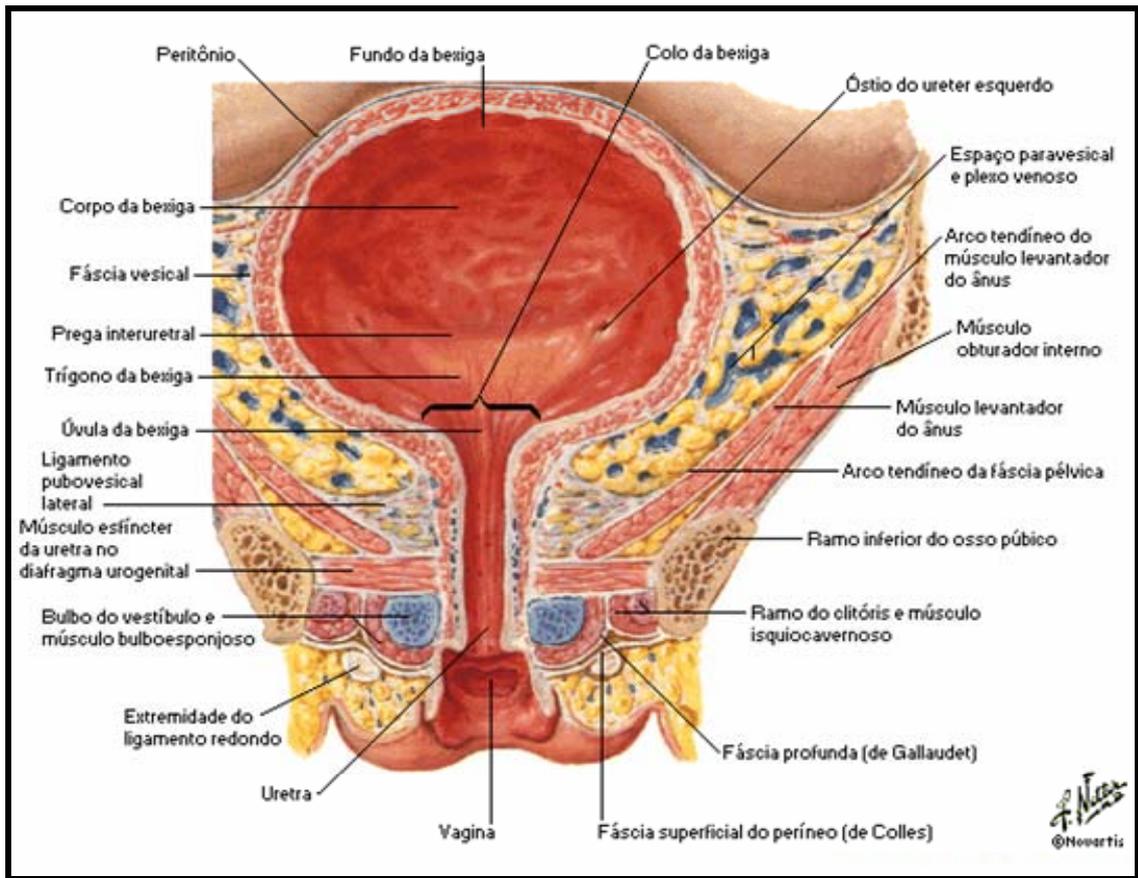


Figura 1 – Bexiga urinária – vista frontal

2.1.2 URETRA

A uretra é um complexo tubo muscular, com dimensão de 3 a 4 cm na mulher, que se estende do colo vesical até o meato urinário externo; do ponto de vista anatômico e funcional, pode ser dividida em três segmentos: proximal e médio que contribuem para a continência urinária e o segmento distal que funciona essencialmente como um condutor da urina até o meato externo (MACIEL, 2002, REIS et al., 2002).

A uretra é formada por quatro camadas que são do exterior para o interior: a musculatura estriada que constitui o esfíncter estriado, a camada recoberta pelo músculo liso de fibras longitudinais, a submucosa ricamente vascularizada e por fim a mucosa uretral. Além disso, interposta entre as camadas musculares e a submucosa há quantidade considerável de tecido conjuntivo, que contém basicamente fibras colágenas e elásticas (FALCONER et al., 1994, WEI, et al., 2001, KOSMISKAS et al., 2002, ROCHA e FRAGA, 2005).

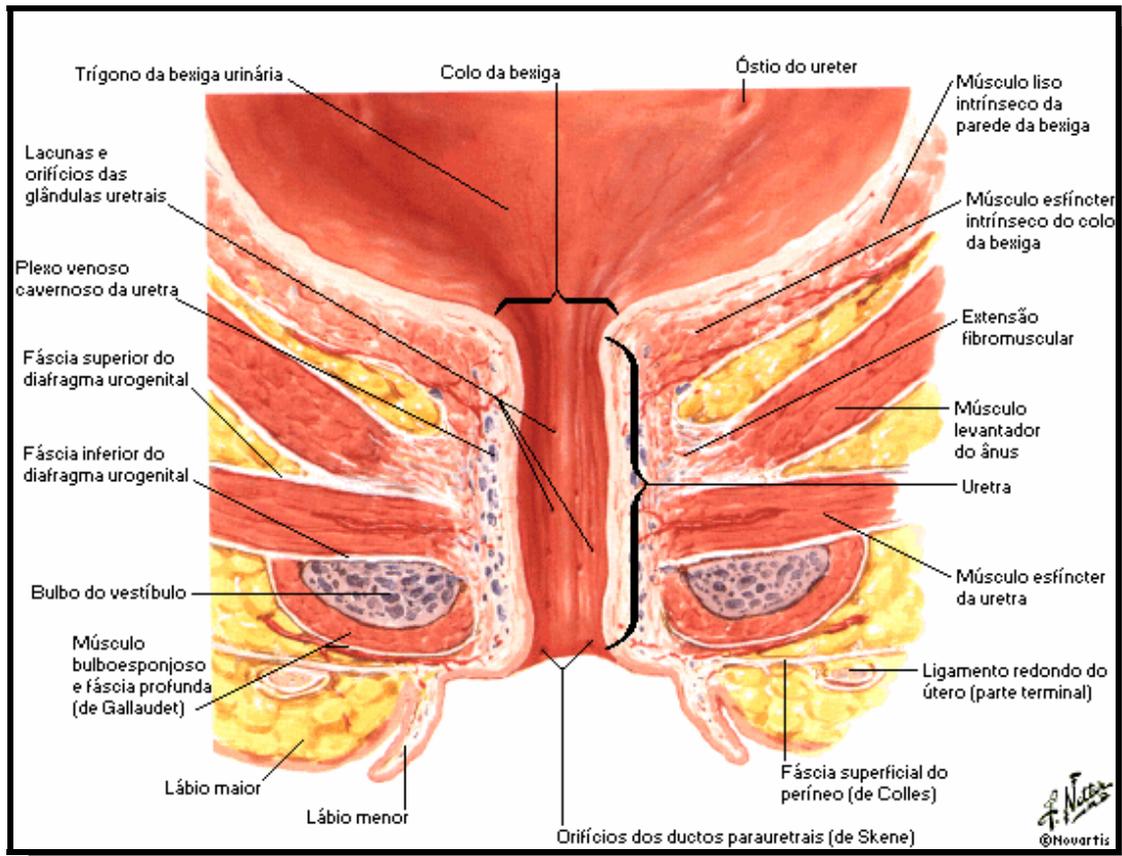


Figura 2 – Uretra feminina – vista frontal

2.1.3 ASSOALHO PÉLVICO

Os músculos do assoalho pélvico (AP) formam três planos: profundo, médio e superficial. O plano profundo constitui o diafragma pélvico que compreende os músculos: isquiococcígeos e levantador do ânus, formado este por três fascículos: pubococcígeo, puborretal e iliococcígeo. O plano médio compõe-se de três músculos: o esfíncter externo da uretra e os dois transversos profundos. O plano superficial é composto pelos músculos: bulbocavernoso, isquiocavernoso e esfíncter externo do ânus. O trabalho conjunto desses músculos permite a sustentação dos órgãos pélvicos, a continência urinária e fecal e também participam na atividade sexual e no parto (WALL, 1993, SAMUELSSON, et al., 2000, GÉO e LIMA, 2001, BEJI, et al., 2002, GROSSE e SENGLER, 2002, BARBOSA, 2005, ORNELAS, 2004).

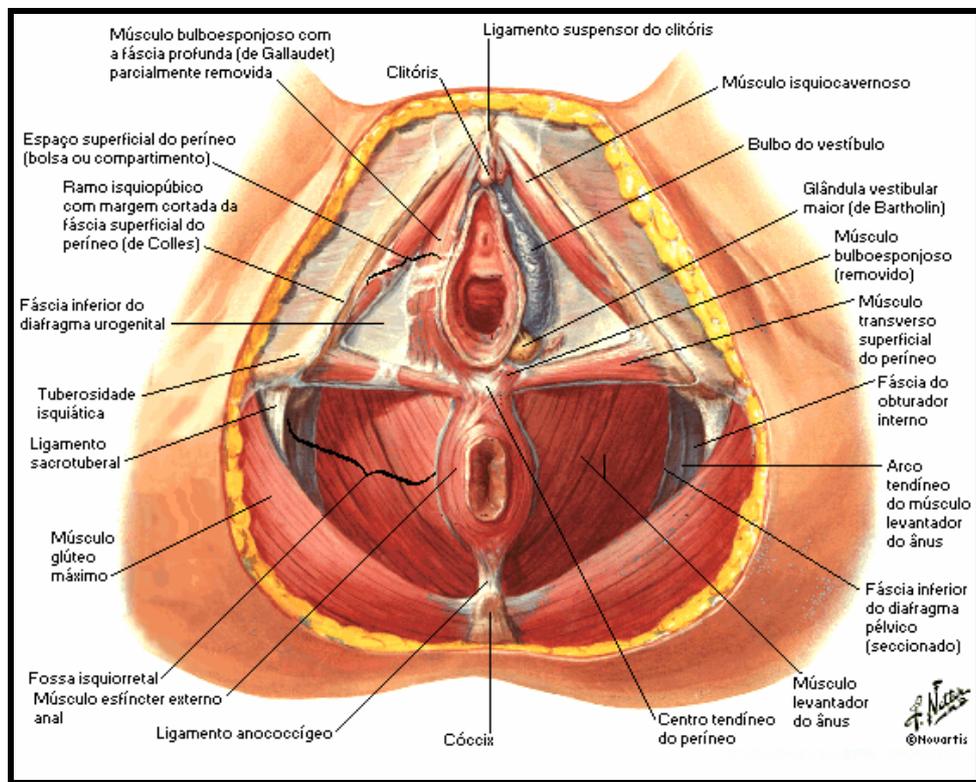


Figura 3 - Períneo e diafragma urogenital feminino – vista inferior

2.2 MECANISMOS DE CONTINÊNCIA URINÁRIA

Para a manutenção da continência urinária é necessária a integridade anatômica e fisiológica de várias estruturas, entre as quais a uretra, a musculatura do AP e a bexiga que, juntas, formam a unidade funcional responsável pela continência urinária. A pelve feminina assemelha-se a um cilindro com paredes laterais ósseas cobertas de estruturas musculares com larga abertura superior e inferior, esta fechada pela estrutura muscular do AP. Nesse cilindro abrigam-se a bexiga, a uretra, a vagina, o útero, o reto e o ânus, além de vasos sanguíneos e nervos (CIOFU E HAAB, 2005).

Em relação à pelve, as estruturas anatômicas dividem-se em ativas e passivas. As passivas são formadas pelos ossos pélvicos e pela fáscia endopélvica que, associadas às fibras musculares lisas, formam ligamentos e músculos que vão sustentar a bexiga e a uretra (NORTON, 1993). As estruturas anatômicas ativas compreendem os componentes neuromusculares responsáveis pela manutenção do tônus e contração muscular em resposta ao aumento súbito da pressão intra-abdominal (MOREIRA, 2002).

A continência urinária ocorre a partir do equilíbrio entre duas forças: a pressão vesical e a resistência uretral. A diminuição na resistência da saída pode ser causada por diversos processos, tais como mudanças na anatomia, mudanças nas pressões de adaptação e na resposta da saída ou por defeitos no mecanismo esfinteriano intrínseco da uretra (DELANCEY, 1994, WEI et al., 2001).

2.3 PAPEL DA URETRA NO MECANISMO DE CONTINÊNCIA URINÁRIA

No processo de manutenção da continência urinária, a uretra desempenha papel importante por meio de mecanismos intrínsecos e extrínsecos; para isso é necessária a integridade de várias estruturas, dentre as quais as vasculares, as nervosas, as musculares e as do tecido colágeno.

Partindo do exterior para o interior da uretra tem-se uma camada de musculatura estriada que preenche de 20% a 80% do tamanho total da uretra e se destaca por sua importância na continência, devido à manutenção de seu tônus e ao controle voluntário dessas fibras, com maior coaptação uretral durante situações em que o aumento da pressão de fechamento é necessário. A segunda camada é constituída de musculatura lisa que se distribui em contigüidade com as fibras trigonais e do detrusor, cujo papel é a constrição da luz uretral e os movimentos da uretra durante a micção. A terceira é a submucosa, responsável pelo suprimento vascular da uretra, e por fim a mucosa interna que oferece suplemento à coaptação uretral, e é sensível à ação hormonal. Entre as camadas muscular e submucosa existe a presença de tecido conjuntivo, que contém principalmente fibras colágenas e elásticas (ROCHA e FRAGA, 2005).

O mecanismo uretral intrínseco é representado pela mucosa e submucosa uretral, leito vascular, tecido conjuntivo e musculatura lisa uretral, que são estruturas estrogênio-dependentes (HADDAD, et. al., 2001, WEI, et al., 2001) e podem sofrer alterações tanto no período gravídico-puerperal quanto

durante o climatério (HADDAD et al., 2001, KRISTIANSSON et al., 2001, RODRIGUEZ et al., 2004).

A atividade esfinteriana é observada mais intensamente no terço médio e superior da uretra onde são mais desenvolvidas a musculatura lisa e a estriada periuretral e onde é mais abundante o plexo vascular (HADDAD et al., 2001).

O mecanismo uretral extrínseco é composto por fibras do músculo estriado esfíncter uretral e dos músculos do diafragma urogenital (DELANCEY, 1988). Na porção mais externa da uretra localiza-se a musculatura estriada formadora do esfíncter uretral externo que envolve a musculatura uretral lisa (HADDAD, et al., 2001).

A pressão intraluminal da uretra é gerada por mecanismo esfinteriano multifatorial, constituído por um componente neuromuscular representado por fibras musculares estriadas e lisas e outro componente não neuromuscular composto por mucosa e tecidos conjuntivos uretral e peri-uretral e pelo plexo vascular submucoso (BUMP et al., 1988). Os principais fatores determinantes da pressão intra-uretral são a mucosa da uretra, a vascularização, a musculatura e o tecido conjuntivo peri-uretral que em conjunto mantêm as paredes uretrais colabadas (MITRANO, 2004).

O mecanismo esfinteriano uretral feminino desempenha papel fundamental e para a manutenção da continência é necessário que a pressão uretral exceda a pressão vesical tanto no repouso quanto no esforço, sendo a diminuição da pressão uretral um dos principais fatores envolvidos na

fisiopatologia da IUE (BHATIA e OSTERGARD, 1982). No entanto, a continência urinária não se baseia apenas em um fenômeno passivo de transmissão de pressão, pois tanto os músculos da parede uretral quanto a musculatura do assoalho pélvico participam ativamente deste processo. Kenton, et al. confirmaram que os músculos esfíncter uretral e levantador do ânus trabalham juntos para facilitar a interrupção voluntária do jato urinário e o fechamento uretral em situações de esforço devido às suas contrações reflexas (KENTON, et al., 2002). Para isso, a contração do esfíncter uretral comprime o lúmen uretral na porção superior e a parede ventral no terço inferior. Por outro lado a contração do músculo levantador do ânus eleva a parte anterior da vagina, acima do colo vesical e uretra proximal contribuindo para o fechamento da via de saída vesical.

A literatura descreve o papel da musculatura do esfíncter peri-uretral na continência urinária, entretanto, nota-se carência de estudos sobre o comportamento da musculatura peri-uretral em diferentes fases da vida, entre estas o período gestacional e puerperal na qual todo o organismo feminino sofrerá extensas modificações.

2.4 PAPEL DO ASSOALHO PÉLVICO NO MECANISMO DE CONTINÊNCIA URINÁRIA

Os músculos do assoalho pélvico desempenham importante papel na sustentação dos órgãos pélvicos, na atividade sexual, no parto normal e também contribuem ativamente para o processo de continência urinária e fecal. Quanto à formação desses músculos, alguns autores (CRITCHLEY et al., 1980, WALL, 1993), expuseram que a composição das fibras musculares do AP e dos músculos da uretra são semelhantes possuindo, portanto, os mesmos tipos de fibras musculares de contração rápida e lenta. Estes dois tipos de fibras permitem a manutenção do tônus por um longo período, assim como o aumento do tônus para compensar elevações da pressão intra-abdominal. Quanto à proporção de fibras da musculatura estriada periuretral e do assoalho pélvico 70% são fibras musculares do tipo I e 30% do tipo II. As fibras musculares do tipo I são de contração lenta e caracterizam-se pelo metabolismo aeróbio, sendo responsáveis pela manutenção do tônus muscular. As fibras musculares do tipo II são de contração rápida e metabolismo anaeróbio, e se contraem rapidamente em resposta ao aumento súbito de pressão abdominal (CRITCHLEY et al., 1980, GÉO e LIMA, 2001).

Alguns estudos demonstraram processos de denervação parcial do AP e da musculatura periuretral com subsequente regeneração como um processo que ocorre normalmente em mulheres com o aumento da idade e da parturição, levando à IUE (SNOOKS et al., 1985, SMITH et al., 1989, HALE et al., 1999).

O parto normal tem sido considerado fator etiológico de dano da musculatura do assoalho pélvico e esfíncter uretral. O suposto mecanismo que determina o surgimento da IUE é a degeneração parcial desses músculos com processo de reinervação inadequado, resultando em suporte esfíncteriano precário e diminuição do suporte para os órgãos pélvicos (HANDA e HARRIS, 1996, HALE, et al., 1999). Para Bakircioglu et al. (2000), mulheres podem ter um alto risco de desenvolver IUE se a integridade do esfíncter distal é comprometida durante o parto vaginal. No entanto, Barnick e Cardozo discordaram de tal entendimento, e concluíram em seus estudos com mulheres com IUE, que realizaram eletromiografia do músculo esfíncter estriado uretral, que a denervação seguida da reinervação dessa musculatura após trauma provocado pelo parto normal não é o principal fator etiológico da IUE (BARNICK E CARDOZO, 1993).

Kuo descreveu que o trauma no parto mostra um papel importante no início da patogênese da IUE, no entanto outros fatores como menopausa, envelhecimento, obesidade, tosse crônica, constipação, multiparturição conduzem ao início dos sintomas (KUO, 2002).

2.5 INCONTINÊNCIA URINÁRIA DURANTE A GESTAÇÃO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO

A gravidez distingue-se por vários ajustes fisiológicos e endócrinos direcionados à criação de um ambiente ideal para o feto, não existindo nenhum outro período da vida adulta na qual ocorram alterações fisiológicas tão importantes quanto na gravidez (ROMEM, et al., 1999). As mudanças decorrentes da gravidez são principalmente resultado direto da interação de quatro fatores: mudanças hormonais; volume total de sangue aumentado; crescimento do feto e finalmente aumento do peso do corpo (POLDEN e MANTLE, 2000).

No período gravídico-puerperal, o trato urinário sofre consideráveis mudanças anatômicas e fisiológicas que podem resultar em condições patológicas para as mulheres, como a IU. A IUE raramente aparece no primeiro trimestre de gravidez na ausência de sintomas prévios, sendo mais comum no segundo trimestre de gravidez e com predominância maior em múltiparas (CHALIHA E STANTON, 2002). Entretanto, outros autores destacaram que a IUE ocorre com grande frequência durante a gestação e pode ocorrer tanto no início quanto no final da gestação (MORENO e DINIS 2004, SOTTNER, et al., 2006, THOMASON, et al., 2007).

Existem controvérsias quanto à evolução da incontinência no pós-parto, pois, embora alguns autores afirmem que a incontinência urinária, que ocorre na gravidez, se resolve no puerpério (IOSIF et al., 1981, VIKTRUP, et al., 1992), após cinco anos do parto 30% das mulheres apresentaram IUE,

(VIKTRUP e LOSE, 2001), e após doze anos, acompanhando essa mesma população, esses autores constataram que a ocorrência de IUE foi de 42%. Dessa forma os autores concluíram que a ocorrência de IUE, durante a gestação e puerpério, traz um alto risco do sintoma se apresentar tardiamente (VIKTRUP et al., 2006).

O perfil uretral de mulheres grávidas foi estudado por Iosif et al. que dividiram as gestantes em dois grupos: as continentas e as incontinentes. Verificaram haver diferenças significativas nos valores da pressão máxima de fechamento uretral e no comprimento funcional da uretra, os quais foram significativamente maiores nas gestantes continentas (IOSIF et al., 1981).

Outros fatores etiopatogênicos responsáveis pela IU incluem mudanças no tecido conjuntivo da pélvis durante a gravidez os quais podem contribuir para a redução da força de tensão da fáscia endopélvica em mulheres grávidas (LANDON et al., 1990). O aumento da produção dos hormônios esteróides, como o estrógeno e a progesterona, contribuem para as alterações observadas no período gravídico.

O estrógeno provavelmente contribui para a manutenção da continência urinária enquanto a progesterona tem um efeito antagonista (KRISTIANSSON et al., 2001), que pode ser explicado pela ação de relaxamento da musculatura lisa provocada pela progesterona em órgãos maternos, entre os quais os ligamentos pélvicos, a musculatura lisa e o músculo detrusor (MIKHAIL e ANYAEGBUNAM, 1995, VALADARES, 2002). Quanto à complacência vesical, Rodriguez et al. (2004) destacaram que é

possível que a progesterona contribua aumentando a complacência vesical durante a gravidez, enquanto o estrógeno possui efeito contrário. Moreno e Dinis em 2004 descreveram que a progesterona também atua na uretra e a relaxina, nos músculos do assoalho pélvico, diminuindo assim a pressão máxima de fechamento uretral e favorecendo a perda urinária. A presença de sintomas urinários como a incontinência urinária durante a gravidez está relacionada à presença de receptores hormonais na parede vaginal e nos músculos perineais e às alterações na produção hormonal que ocorre nesse período (CIOFU E HAAB, 2005).

A relaxina é um hormônio detectável apenas durante a gravidez e, conquanto a sua função não esteja bem esclarecida, considera-se que suas principais ações sejam relaxamento dos ligamentos, e amolecimento e estiramento de fibrocartilagem por atividade colagenolítica na preparação do parto (ROMEM et al., 1999). A influência da relaxina sobre o trato urinário, durante a gestação, ainda é controversa, pois não obstante possa ser esperado que a relaxina humana seja capaz de promover incontinência urinária pelos efeitos colagenolíticos sobre o tecido conjuntivo do assoalho pélvico, conforme relatado, os mecanismos da incontinência urinária de esforço são complexos, e os resultados dos estudos de Kristiansson et al. sugeriram que a relaxina possa contribuir para a manutenção da continência urinária. Este hormônio pode estimular o crescimento tecidual do trato urinário baixo inclusive da uretra aumentando sua pressão de fechamento, e promovendo vasodilatação da microcirculação e remodelamento do tecido conectivo para um tipo com maior elasticidade (KRISTIANSSON, et al., 2001).

A ocitocina é um hormônio responsável por desencadear os mecanismos do parto e sua administração exógena pode aumentar o risco de IU (THOM et al., 1997). Ainda que não se saiba os efeitos biológicos deste hormônio no sistema urinário, é provável que ele estimule ou induza o parto criando uma força mecânica maior sobre o períneo, maior distensão do nervo pudendo e de outros nervos e também do assoalho pélvico. Entretanto, a influência da ocitocina no trato urinário é controversa, e os estudos de Hojberg et al. não confirmaram a relação entre o uso de ocitocina e o aumento do risco de IU (HOJBERG et al, 1999).

Arnold Kegel, em 1948, descreveu que após lesão parcial da inervação e relaxamento dos músculos do assoalho pélvico, exercícios ativos de contração dessa musculatura foram capazes de promover processo de reinervação e restabelecer a contratilidade normal do músculo. Assim, Kegel introduziu o tratamento com exercícios perineais que poderiam ser realizados com ou sem o auxílio do perineômetro, sendo indicado no período pós-parto e na prevenção da fraqueza dos músculos do AP (KEGEL, 1948). Atualmente vários autores têm descrito os benefícios dos exercícios de fortalecimento do AP na prevenção e tratamento da IU, nos prolapso genitais e nas disfunções sexuais (BO et al., 1999, CAMARGO, 2000, MORKVED e BO, 2000, CHIARELLI e COCKBURN, 2002, MOREIRA, 2002, ORNELAS, 2004).

Peschers et al. cientes da relação entre a força muscular do AP e o desenvolvimento de IUE, avaliaram a força muscular do AP de gestantes nulíparas antes e depois do parto e concluíram que ocorre diminuição da força

muscular do AP depois do parto vaginal e que, na maioria das mulheres, esta restabelece-se dentro de dois meses (PESCHERS et al., 1997).

Alguns autores (IOSIF et al., 1981, VIKTRUP, et al., 1992), consideraram a IUE que ocorre durante a gestação um sintoma transitório que melhora no puerpério. No entanto, estudos longitudinais que acompanharam mulheres com sintoma de IUE durante a gravidez e puerpério observaram que aquelas que apresentaram IUE nesse período, embora os sintomas tenham sido resolvidos no puerpério, tiveram um risco aumentado de apresentarem IUE cinco e doze anos após o parto (VIKTRUP e LOSE, 2001, VIKTRUP et al., 2006). Segundo Reilly et al. é possível que a presença de IUE no pós-parto possa ser um fator preditor para a piora da IUE no futuro, devido ao efeito de novos partos, idade e a menopausa sobre o assoalho pélvico (REILLY, et al., 2002).

Como alternativa eficaz na prevenção ou no tratamento da IUE durante a gestação e puerpério e conseqüentemente no futuro da mulher, vários autores tem destacado a contribuição dos exercícios perineais para promover o aumento da força muscular do AP para atingir esse objetivo (FRANCHI et al., 1999, DI STEFANO et al., 2000, MEYER et al., 2001, REILLY et al., 2002).

Assim, deve-se reforçar a importância de investigar o aparecimento da IU durante a gestação e o puerpério e, quando encontrada, oferecer atendimento para prevenir ou tratar da IU diminuindo a probabilidade de aparecimento desse distúrbio novamente no futuro.

2.6 ESTUDOS EXPERIMENTAIS: GESTAÇÃO, PARTO, URETRA E INCONTINÊNCIA URINÁRIA

Vários pesquisadores, por meio de estudos experimentais, buscaram avaliar as fibras musculares, nervosas e colágenas, a função do trato urinário inferior, os efeitos das alterações hormonais sobre o sistema urinário e os fatores envolvidos na fisiopatogenia da IU. Em ratas foi avaliada a vascularização do trato genitourinário durante e após a prenhez e os resultados demonstraram alterações significativas apenas na uretra distal de ratas, sendo o número de vasos menor nas ratas não grávidas quando comparadas aos grupos de ratas prenhas ou no puerpério. Por outro lado, a bexiga, a junção vesicouretral e a uretra proximal, quando comparadas nesses dois períodos, não sofreram alterações significativas em sua vascularização (KOSMISKAS 2001, KOSMISKAS et al., 2002).

Rocha avaliou em ratas as modificações quantitativas das fibras nervosas, colágenas, musculares e elásticas da uretra durante a prenhez, após o parto normal, cesárea e trauma de parto simulado e verificou que o parto natural e a simulação de trauma de parto com balão vaginal diminuíram significativamente o número de fibras nervosas e musculares e provocaram aumento na concentração das fibras colágenas e elásticas (ROCHA, 2004).

Damaser et al. observaram, por meio de análise histológica, degeneração significativa dos fascículos nervosos de ratas após distensão vaginal e compressão bilateral do nervo pudendo. Na avaliação urodinâmica houve redução da pressão de perda devido ao esforço nos grupos estudados quando comparados ao grupo controle (DAMASER, et al., 2003).

Quanto à influência da reposição hormonal no trato genitourinário, Madeiro avaliou os efeitos da administração de androgênios e/ou estrogênios no tecido muscular e cartilaginoso da bexiga e da uretra de ratas castradas e concluiu que a administração de androgênio isolado aumentou a quantidade de colágeno e fibras musculares na bexiga e uretra. A administração isolada de estrogênio foi responsável pelo aumento do número de vasos e fibras musculares, mas também pela redução do colágeno. Por outro lado, a associação de estrogênio e androgênio aumentou o número de vasos e fibras musculares, mas não alterou a quantidade do colágeno nas estruturas estudadas (MADEIRO, 2000). Rocha estudou essas mesmas estruturas e avaliou a influência do tempo de início da reposição hormonal, com estrogênio, e concluiu que a administração deste hormônio reverteu totalmente os efeitos do hipoestrogenismo causados pela castração nos vasos, colágeno e fibras musculares da bexiga e uretra independente do tempo de início da reposição hormonal (ROCHA, 2001).

Fleischmann et al. estudaram os efeitos do estrógeno no trato urinário de ratas, comparando um grupo de ratas com ooforectomia bilateral, ooforectomia bilateral com reposição de estrógeno com um grupo controle, e verificaram que a ausência de estrógeno, ao longo do tempo, provocava mudanças significativas na arquitetura da bexiga, como o aumento da proporção de colágeno em relação ao músculo liso, e constataram que tal alteração estava associada com maior instabilidade vesical (FLEISCHMANN, et al., 2002).

Os estudos em humanos têm focado principalmente os fatores patogênicos da IUE, no entanto, os mecanismos exatos não foram elucidados. Os estudos sobre alterações vaginais, estrutura de suporte pélvico, bexiga e uretra em mulheres com IUE têm-se limitado à neurofisiologia e histopatologia; entretanto, nesses estudos existe a dificuldade de obtenção de amostras de tecidos de mulheres saudáveis para servirem de grupo controle (KUO, 2002). Diante disso, o modelo experimental com animais se mostra uma alternativa viável e adequada para o estudo da anatomia uretral, contratilidade muscular e mudanças degenerativas das estruturas uretrais e parauretrais. Para os estudos experimentais de investigação da uretra feminina no que concerne à IUE, têm-se utilizado, como modelo animal, além de ratas, coelhas, cadelas e gatas devido à semelhança morfológica com a uretra feminina (CARLILE et al., 1988, KUO, 2002).



3. Objetivos

Avaliar a influência da prenhez e do parto sobre o peso da bexiga e da uretra, sobre o diâmetro das fibras musculares e sobre a espessura da camada muscular estriada da uretra média de ratas.



4. Procedimientos Metodológicos

4.1. ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Foram utilizadas 41 ratas (*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia, Mammalia), adultas com aproximadamente 3 meses de idade, virgens, Wistar, pesando de 200 a 320 gramas.

Os animais foram separados no Biotério Central e transferidos para o Biotério do Laboratório Experimental do Departamento de Urologia da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Botucatu onde permaneceram por uma semana para ambientação e detecção de eventuais problemas clínicos.

Os animais foram confinados em gaiolas plásticas com tampa gradeada de metal e mantidos com alimentação padrão e água “*ad libitum*”, em temperatura ambiente de 22°C e iluminação artificial, produzida por lâmpadas fluorescentes (Marca Phillips, modelo luz do dia de 40 W), sendo o fotoperíodo claro de 12 horas, considerando-se o período de luz das 7:00 às 19:00 horas.

4.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Após um período de adaptação de aproximadamente uma semana, 41 animais foram acasalados na proporção de duas fêmeas para cada macho durante uma noite (18:00 às 8:00 horas). Na manhã do dia seguinte foi realizado o teste de acasalamento que consistiu em verificar a fase do ciclo estral da rata (MARCONDES et. al., 2002), e quando o animal se encontrava na fase de estro associada à presença de espermatozóides na luz vaginal era confirmado o acasalamento e considerava-se este como dia inicial da prenhez (figuras 4 e 5). Quando o acasalamento não era confirmado repetia-se o procedimento de acasalamento e o referido teste.

Após a obtenção de 33 ratas com teste positivo de acasalamento, estes animais foram divididos, aleatoriamente, em três grupos cada um com 11 animais, e 08 ratas com teste negativo de acasalamento, constituíram o grupo controle, as quais foram sacrificadas ao final do experimento, junto com o grupo de ratas que se encontravam no 15º dia de pós-parto. Assim, as ratas foram agrupadas de acordo com a descrição abaixo:

GI – ratas nuligestas e nulíparas que constituíram o controle.

GII – ratas sacrificadas no 18º dia de prenhez.

GIII – ratas sacrificadas no 5º dia de pós-parto.

GIV – ratas sacrificadas no 15º dia de pós-parto.

4.3 PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Visando-se a obtenção do material para análise os animais foram inicialmente anestesiados com pentobarbital sódico 3% (0,1ml/100g), posicionados em goteiras de madeira em decúbito dorsal, e realizou-se a tricotomia da região abdominal (figura 6). O acesso ao material para estudo foi obtido por meio de incisão longitudinal mediana no abdome, localização da bexiga e uretra que foram retiradas em bloco juntamente com parte da parede vaginal anterior (figuras 7 e 9). Na retirada da bexiga e uretra utilizou-se, para auxiliar na localização das estruturas, uma sonda uretral nº 4, que foi introduzida a partir de uma incisão no fundo da bexiga e percorreu a bexiga e a uretra até o exterior (Figura 8). Em seguida foi realizada uma incisão do osso púbis para retirada do material que foi dissecado, isolando-se a bexiga e uretra, e em seguida dividido em dois fragmentos representativos das regiões anatomicamente distintas: bexiga e uretra (figuras 10 e 11).

4.4. SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS

Durante o procedimento cirúrgico os animais permaneceram vivos e anestesiados para que o material a ser retirado mantivesse suas características preservadas. Após os procedimentos cirúrgicos os animais foram sacrificados com pentobarbital 3%.

4.5 PESOS URETRAIS E VESICAIS

Após retiradas e divididas a bexiga e a uretra, foram pesadas separadamente em balança de precisão* com capacidade de mensuração mínima de 0,5 g e máxima de 160 g e divisão de 0,1 e 0,01 g.

4.6. PROCESSAMENTO DO MATERIAL

Após pesagem, todo material foi rapidamente fixado em formol 10%. A seguir, os fragmentos da uretra em sua porção média foram desidratados em concentrações crescentes de álcool etílico até o absoluto, diafanizados pelo xilol e impregnados pela parafina líquida. Posteriormente, cortes histológicos com 7 micras de espessura foram obtidos por meio de um micrótomo*. Logo após, foram colados em lâminas previamente untadas com albumina de Mayer e mantidos em estufa regulada à temperatura de 37°C por 24 horas para secagem. Os cortes obtidos foram transversais ao eixo longitudinal da uretra média e o material corado pela técnica da Hematoxilina e Eosina (HE), (BANCROFT et al., 1990).

* Marca OWA LABOR

** Marca Leica, Jung CM 1800

4.7 ANÁLISE HISTOLÓGICA DAS FIBRAS MUSCULARES

Para análise das fibras musculares foram obtidos fragmentos da uretra em sua porção média. Na análise morfométrica das fibras musculares foi utilizado o Sistema de Análise de Imagens Computadorizado (Leica Qwin). Para a avaliação quantitativa dos diâmetros das fibras musculares estriadas e da espessura da camada muscular, foram digitalizados campos correspondentes à área de 33,63 mm². Para o processo de quantificação foi inicialmente utilizada a objetiva com aumento de 10 vezes para avaliar as estruturas do corte localizando-se a camada de musculatura estriada. Em seguida a imagem foi digitalizada, padronizando-se a objetiva com aumento de 40 vezes para a análise.

Em cada animal, foram selecionados 5 campos de leitura, para contagem dos diâmetros das fibras musculares estriadas da uretra, e foram numerados para evitar sua contagem mais de uma vez. A determinação da espessura da camada de musculatura estriada da uretra foi feita por meio de 10 medidas lineares, escolhidas aleatoriamente nas regiões de maior e menor espessura do corte histológico (Figuras 12 e 13).

Para análise estatística dos dados foram utilizados os valores absolutos do peso da bexiga e da uretra, o diâmetro das fibras musculares estriadas e a espessura maior e menor da camada de musculatura estriada. O peso corpóreo relativo foi obtido pela diferença entre os pesos final e inicial dividido pelo peso inicial.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Neste estudo foram aplicados os testes de Shapiro-Wilk e Levene para avaliar a distribuição probabilística das características e a homocedasticidade dos grupos com o objetivo de decidir qual abordagem de comparação utilizar: teste paramétrico (ANOVA) ou teste não-paramétrico (Kruskal – Wallis).

Para comparar os grupos no que concerne à espessura média menor e ao peso corpóreo relativo foi utilizada a estatística-teste F obtida por meio do quadro de Análise de Variância – ANOVA.

Para comparar os grupos quanto ao peso corpóreo inicial, peso da bexiga, peso da uretra, diâmetro médio, e espessura mediana maior foi utilizado o teste de Kruskal – Wallis.

Todos os testes foram aplicados fixando-se o nível de significância $\alpha = 0,05$ (COSTA NETO, 2002).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, em 17 de novembro de 2005, conforme protocolo número 513 (Anexo 1).

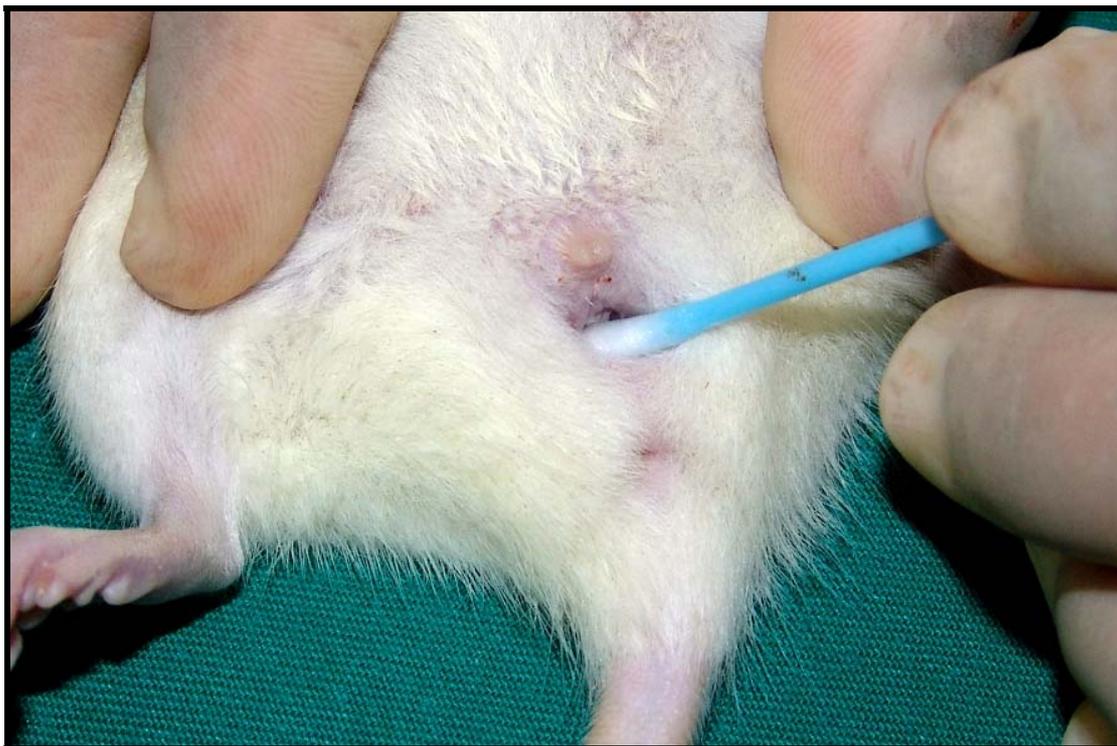


Figura 4 - Coleta de secreção vaginal para teste de acasalamento

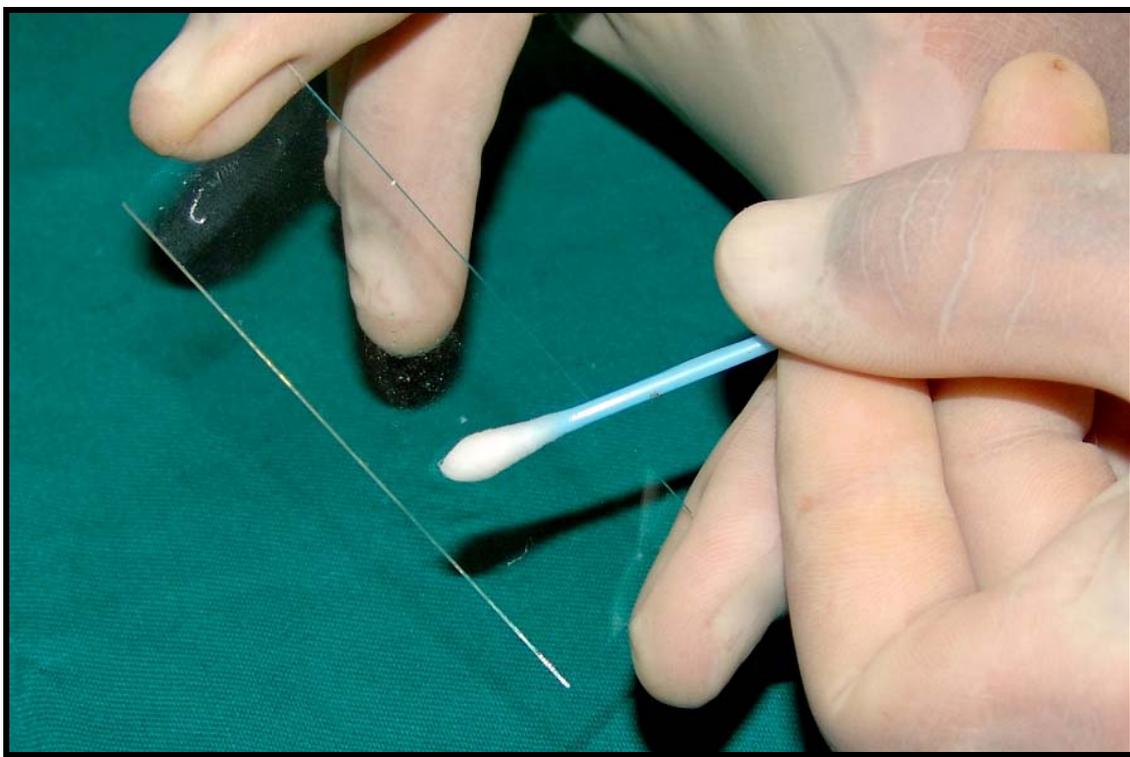


Figura 5 – Esfregaço vaginal para confirmação do acasalamento

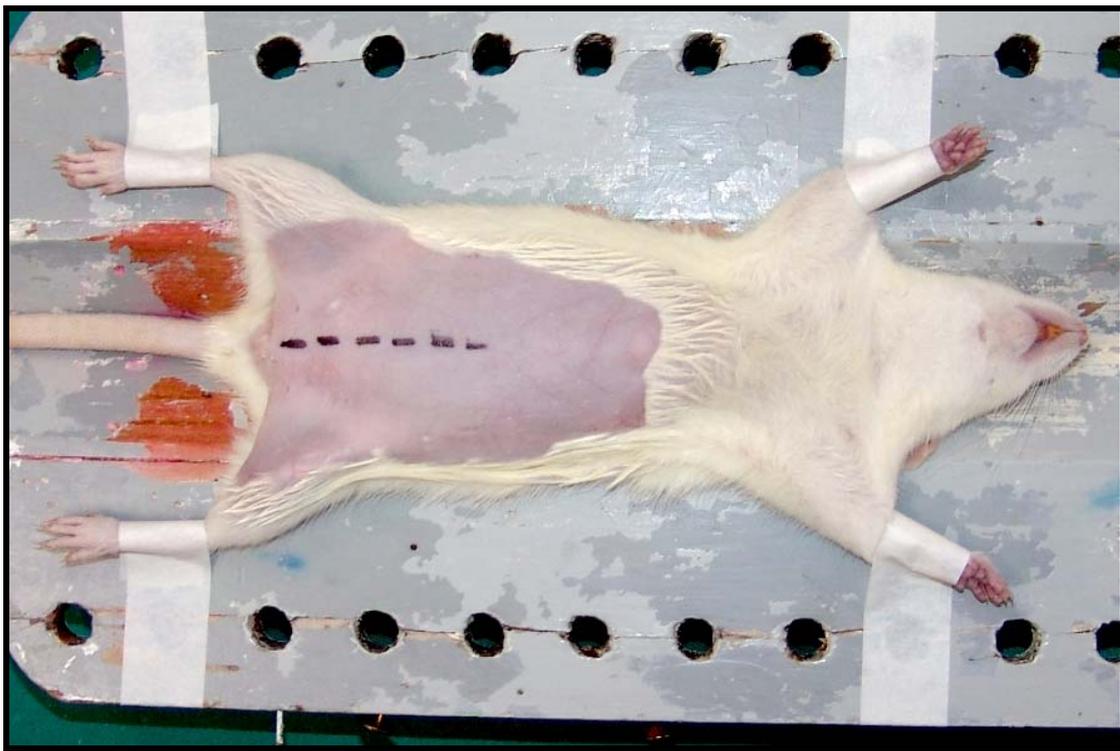


Figura 6 – Posicionamento do animal para procedimento cirúrgico

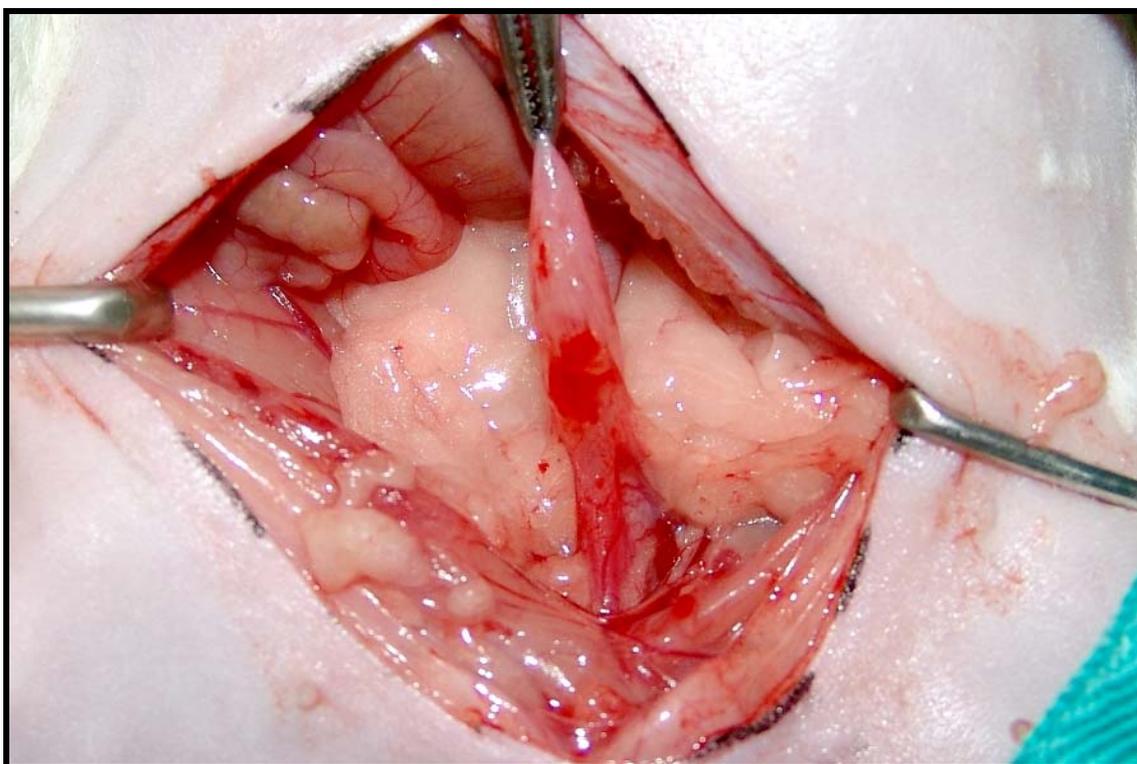


Figura 7 – Localização da bexiga

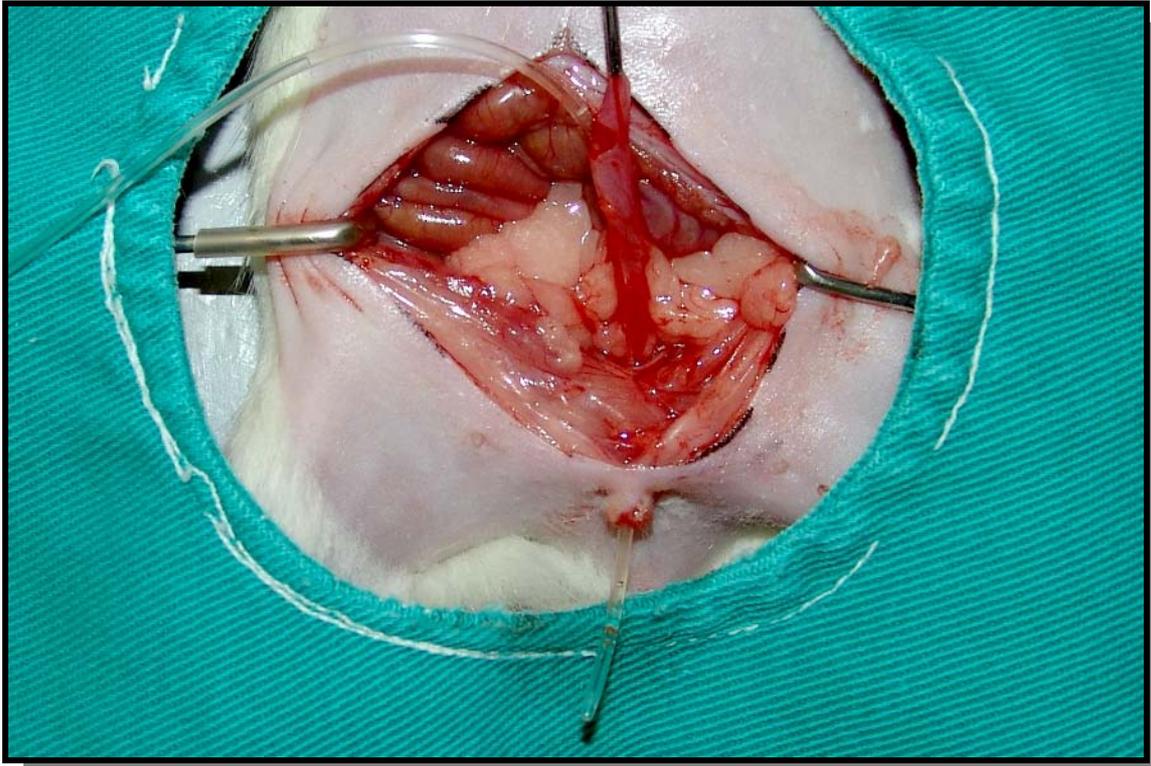


Figura 8 – Sonda introduzida na bexiga e na uretra

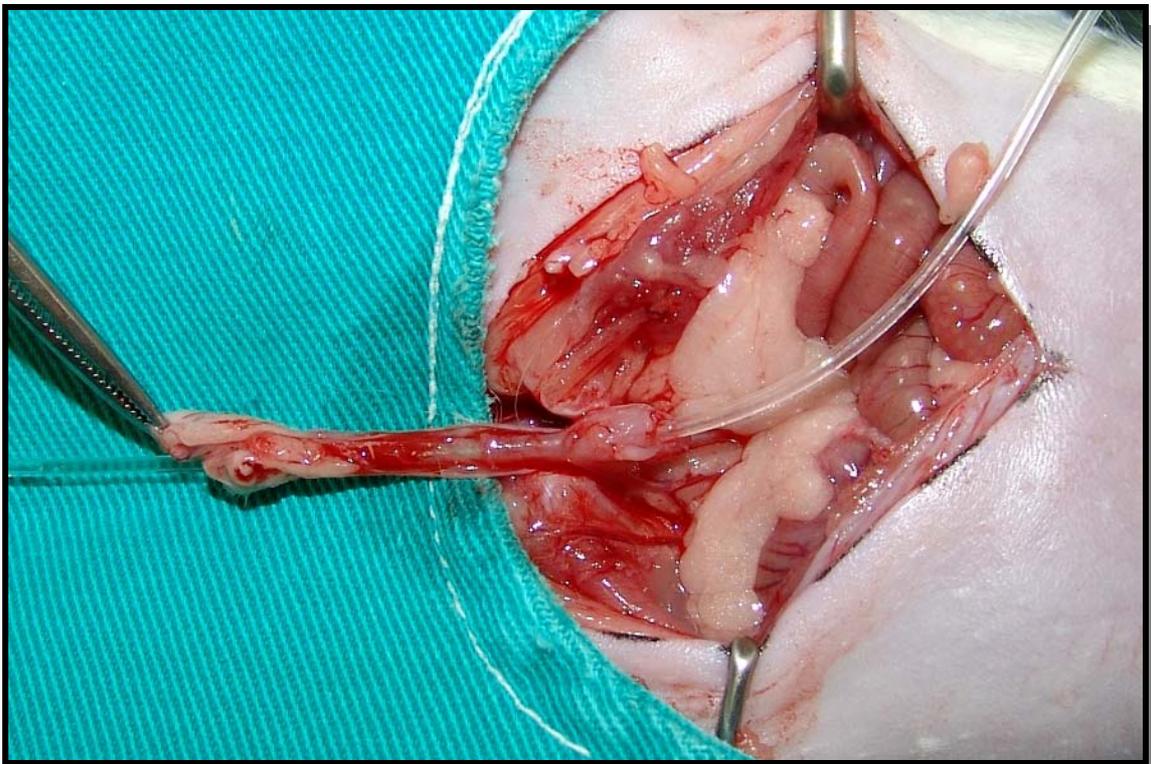


Figura 9 - Retirada da bexiga e da uretra



Figura 10 – Bexiga e uretra dissecadas

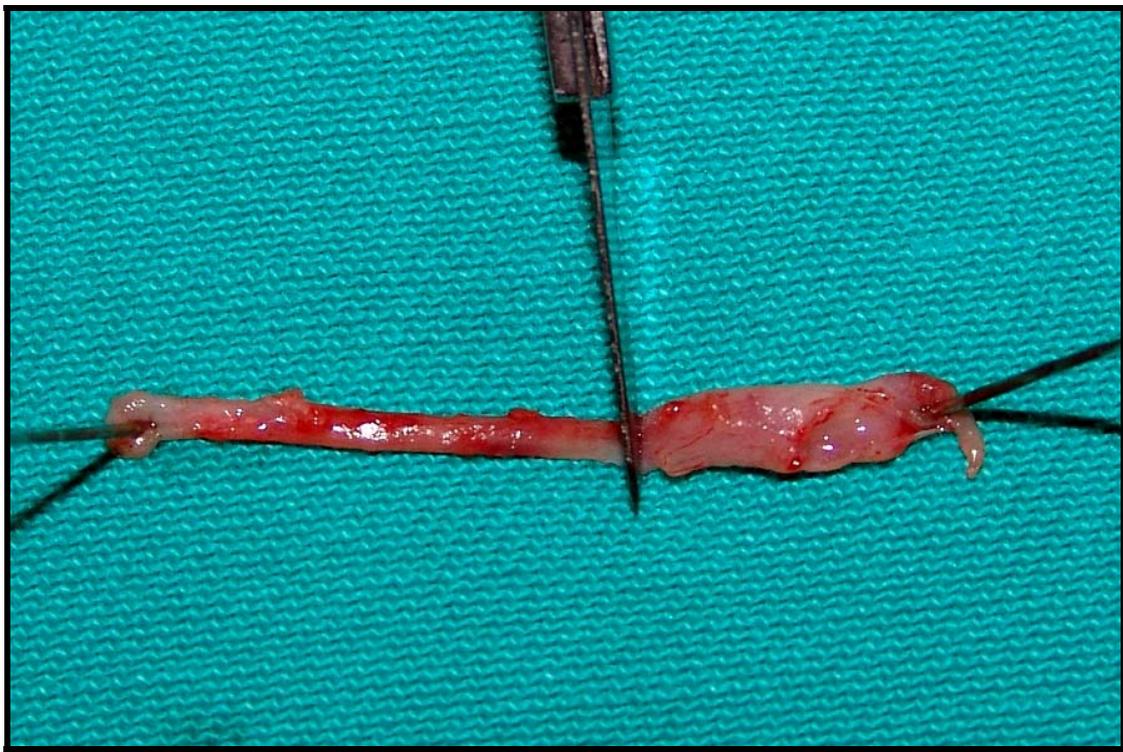


Figura 11 – Separação da bexiga e uretra



Figura 12 – Fotomicrografia da uretra da rata corada com HE (10X)

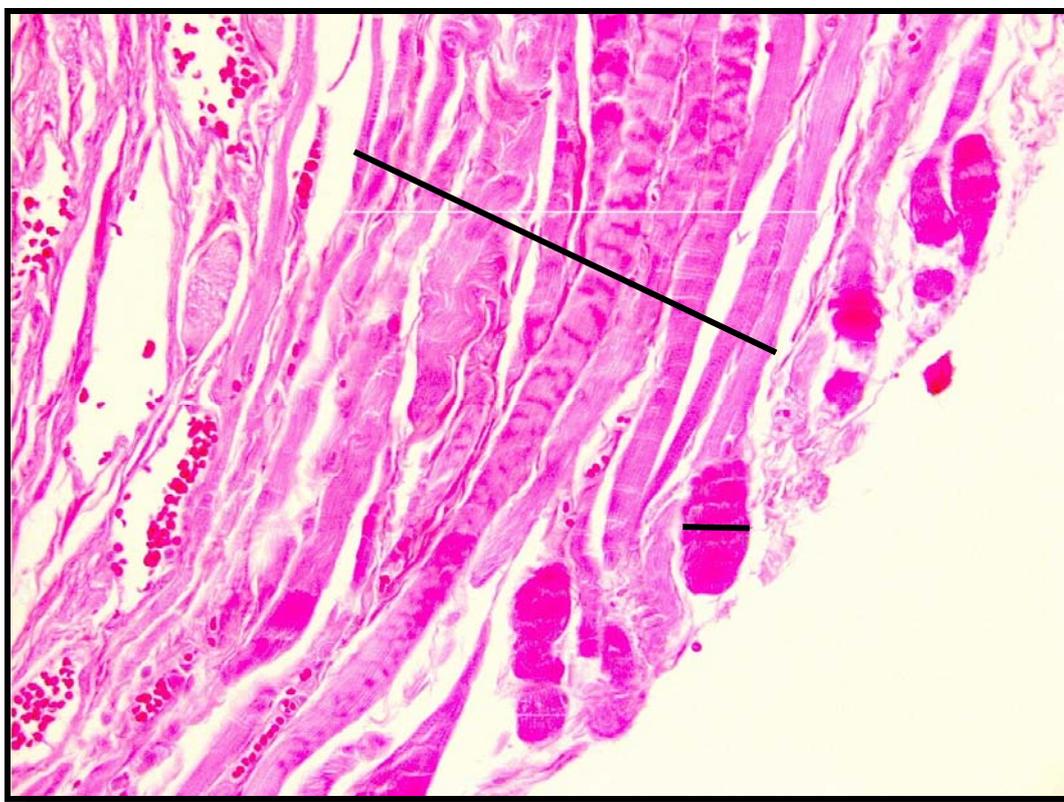


Figura 13 – Fotomicrografia da uretra da rata corada com HE (40X)



5. Resultados

5.1 PESO CORPÓREO DAS RATAS

As ratas selecionadas para o estudo, apresentaram pesos iniciais similares, variando entre 200 e 320 gramas. No momento do sacrifício, observou-se que as ratas que se encontravam no 18º dia de prenhez apresentaram pesos superiores aos das ratas dos demais grupos no período de estudo (Tabela 1 e Gráficos 1 e 2).

Tabela 1: Peso corpóreo mediano inicial, 1º e 3º quartil, peso relativo e desvio-padrão (g)

	GRUPO				<i>p</i>
	GI	GII	GIII	GIV	
PESO MEDIANO INICIAL	239,5 (234,0;242,0)	253,0 (241,0;277,0)	253,0 (244,0;259,0)	255,0 (229,0;290,0)	<i>p</i> =0,120
PESO FINAL RELATIVO	0,109±0,078	0,325±0,159*	0,128±0,163	0,073±0,119	<i>p</i> =0,001

GIV > GI > GII > GIII, *p* = 0,001

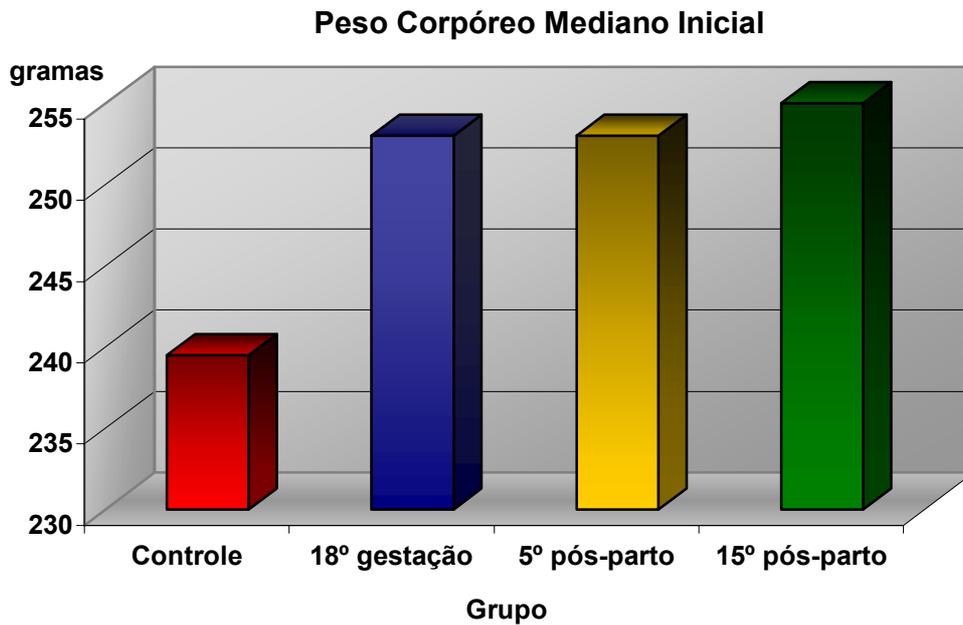


Gráfico 1 - Peso corpóreo mediano das ratas no início do experimento (g)

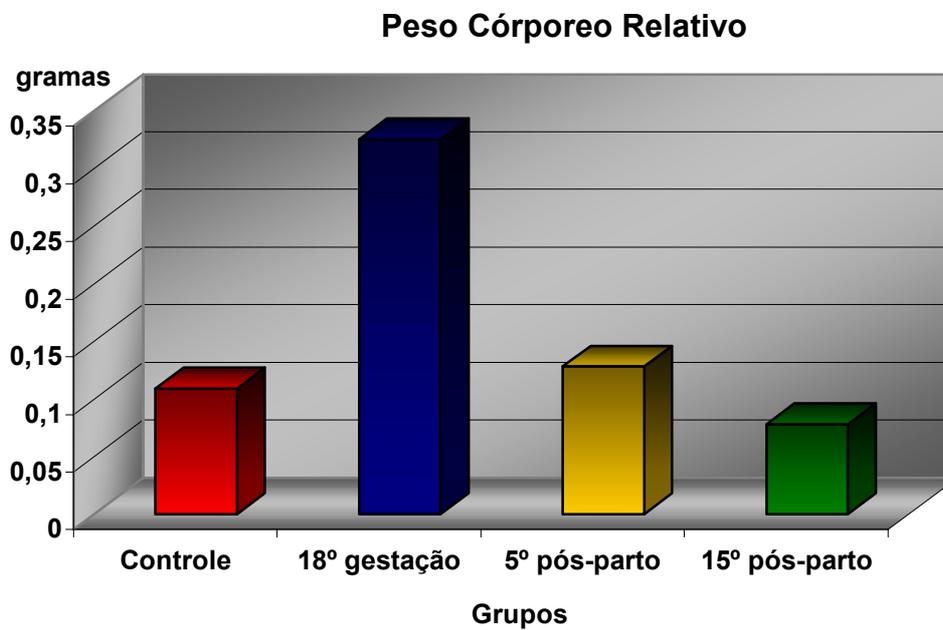


Gráfico 2 - Peso corpóreo relativo das ratas (g)

5.2 PESO DA BEXIGA

Em relação ao peso da bexiga foi observada diferença estatística significativa (Teste de Dunn, $\alpha = 0,05$) entre os grupos estudados com maior peso observado entre as bexigas de ratas sacrificadas no 5º dia pós-parto (Tabela 2 e Gráfico 3).

Tabela 2: Peso mediano da bexiga e 1º e 3º quartil (g).

	GRUPO				p
	GI	GII	GIII	GIV	
PESO MEDIANO DA BEXIGA	0,103 (0,093;0,111)	0,086 (0,084;0,096)	0,119* (0,093;0,131)	0,098 (0,092;0,122)	P=0,037

* GIII >GII, p = 0,037

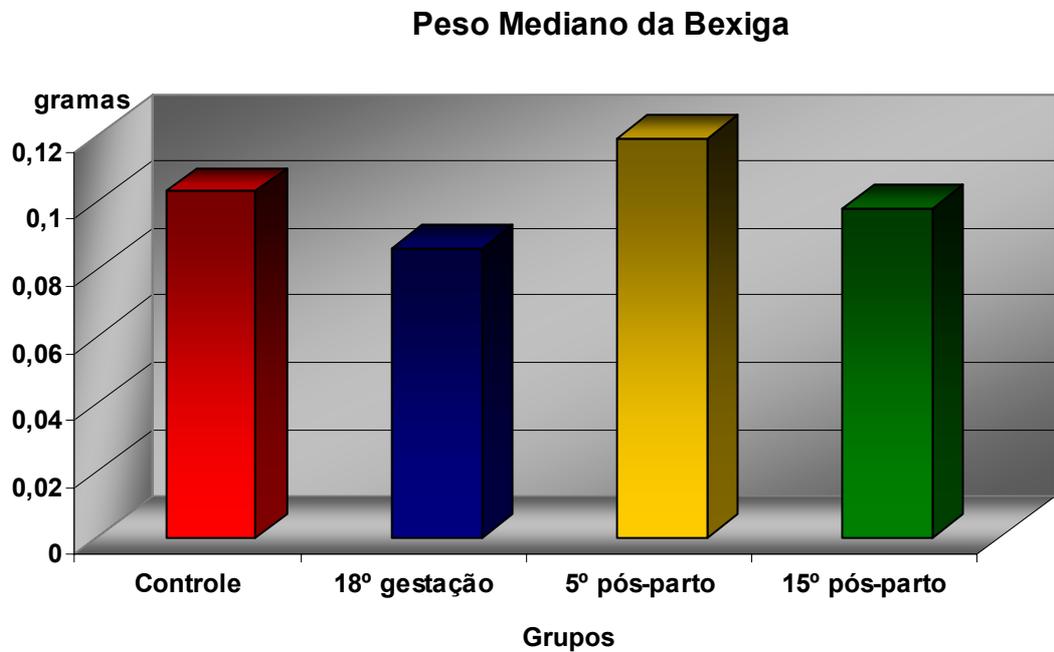


Gráfico 3: Peso mediano da bexiga (g) .

5.3 PESO DA URETRA

Quanto ao peso da uretra não foi observada diferença estatística significativa entre os diferentes grupos (Teste de Dunn, $\alpha = 0,05$) (Tabela 3 e Gráfico 4).

Tabela 3: Peso mediano da uretra e 1º e 3º quartil (g).

	GRUPO				p
	GI	GII	GIII	GIV	
PESO MEDIANO DA URETRA	0,030 (0,021;0,031)	0,035 (0,026;0,047)	0,031 (0,029;0,036)	0,031 (0,028;0,036)	$p=0,441$

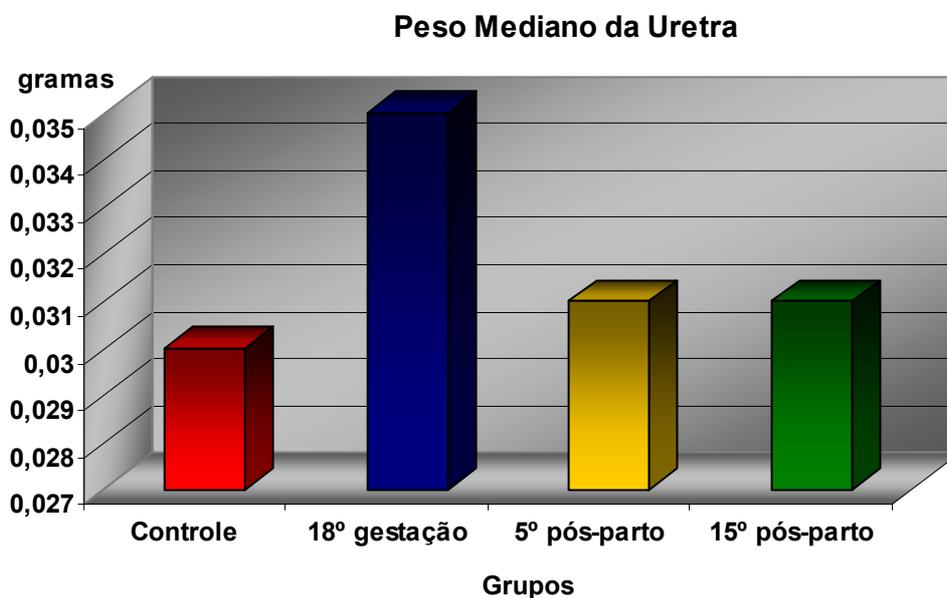


Gráfico 4: Peso mediano da uretra (g).

5.4 DIÂMETRO DAS FIBRAS MUSCULARES

Considerando-se o diâmetro das fibras musculares estriadas esqueléticas da região média da uretra, foi identificada diferença estatística significativa (Teste de Mann-Whitney, $\alpha = 0,05$), com maior diâmetro observado entre as ratas sacrificadas no 5º dia pós-parto, quando comparadas às ratas nuligestas e nulíparas pertencentes ao grupo controle e às ratas sacrificadas no 18º dia de prenhez (Tabela 4 e Gráfico 5).

Tabela 4: Diâmetro mediano e 1º e 3º quartil das fibras musculares esqueléticas (μm)

	GRUPO				<i>p</i>
	GI	GII	GIII	GIV	
DIÂMETRO MEDIANO	10,34 (9,93;10,71)	10,58 (9,08;11,61)	11,88* (11,30;12,09)	11,45 (10,02;13,37)	<i>p</i> =0,027

GII > GI; GII > GIV, *p* = 0,027

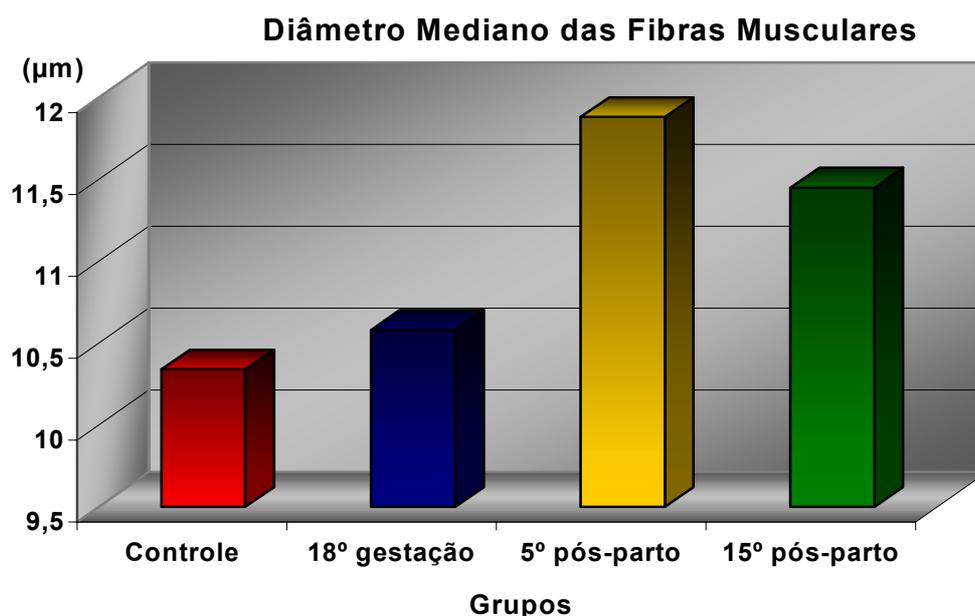


Gráfico 5: Diâmetro mediano das fibras musculares (μm).

5.5 ESPESSURA DA MUSCULATURA

Na espessura da camada de musculatura estriada do esfíncter uretral não foram observadas diferenças estatísticas significantes entre os diferentes grupos avaliados tanto através dos valores de maior quanto no de menor espessura desta camada (Teste Anova, $\alpha = 0,05$) (Tabela 5 e Gráficos 6 e 7).

Tabela 5: Espessura mediana maior, 1º e 3º quartil e espessura média menor e desvio-padrão da camada de musculatura esquelética (μm)

	GRUPO				p
	GI	GII	GIII	GIV	
ESPESSURA MEDIANA MAIOR	191,2 (152,3;242,5)	239,2 (180,9;267,1)	262,5 (197,2;301,0)	216,6 (211,0;268,6)	$p=0,339$
ESPESSURA MÉDIA MENOR	93,65 ± 46,52	107,65 ± 25,51	122,62 ± 46,26	128,41 ± 42,29	$p=0,262$

Espessura Mediana Maior da Camada Muscular

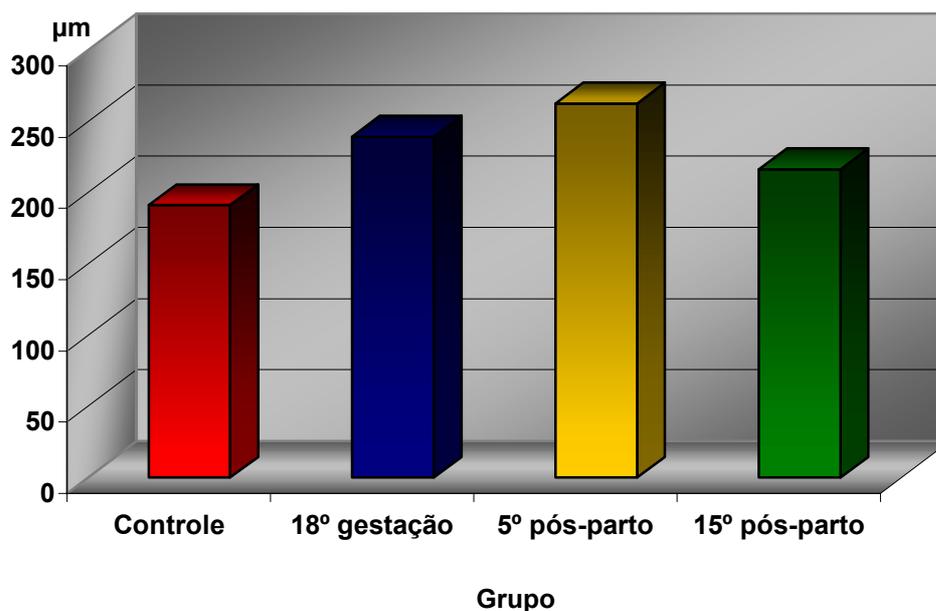


Gráfico 6: Espessura mediana maior da camada muscular (μm)

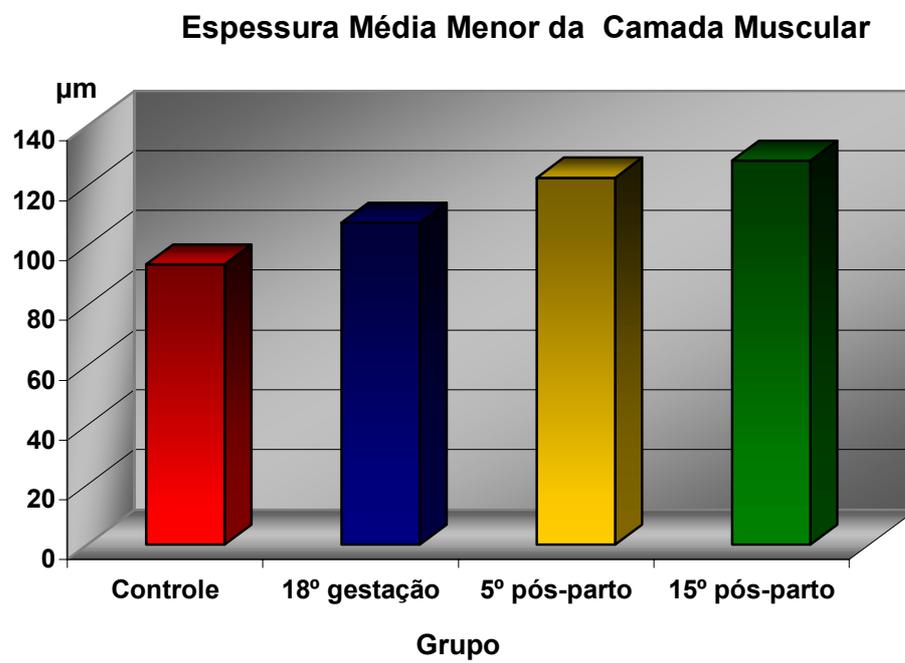


Gráfico 7: Espessura média menor da camada muscular (μm)



6. Discussão

As importantes mudanças anatômicas e fisiológicas desencadeadas pela gravidez e o parto podem ter papel de destaque na etiologia da IU, no entanto, o exato mecanismo responsável pelo desenvolvimento desta condição permanece pouco conhecido e justifica a realização de estudos com o intuito de investigar as várias alterações que ocorrem nesses períodos. Alguns autores consideraram que a IUE que ocorre durante a gestação é um sintoma transitório que se resolve no puerpério (IOSIF, 1981, VIKTRUP, et al., 1992). Outros autores estudaram a alteração de força muscular do AP após o parto vaginal (PESCHERS et al., 1997, BARBOSA, 2004) e observaram que a força muscular se restabelece dois meses após o nascimento (PESCHERS et al., 1997). No entanto, estudos atuais destacam que a IUE que ocorre durante a gestação deve ser vista como um fator predisponente de recorrência ou piora da IUE tardiamente (VIKTRUP e LOSE, 2001, REILLY, et al., 2002, VIKTRUP et al., 2006, THOMASON et al., 2007).

A gravidez é, portanto, um dos fatores de risco para o desenvolvimento da IU, ocorrendo o crescimento da incidência ao longo da gestação, principalmente a partir do segundo trimestre (MEYER, et al., 1998, FOLDSPANG, et al., 1999, SOTTNER et al., 2006). Assim, neste estudo, para avaliar experimentalmente os efeitos da gravidez sobre a camada muscular uretral, optou-se pela avaliação das ratas no 18º dia de prenhez, pois esse período compreende o período final da gestação do animal, que é de aproximadamente 22 dias e pode relacionar-se, em humanos, ao período de maior incidência de IU (ROCHA, 2004). Para avaliar os eventuais efeitos do

parto, os animais foram sacrificados no 5º e 15º dia após o nascimento dos filhotes, pois assim tornou-se possível verificar as conseqüências sobre o trato urinário inferior no período recente, 5 dias após o parto e, posteriormente, avaliar se tais estruturas restabelecem a condição pré-gravídica tardiamente, 15 dias após o parto vaginal.

A obesidade também foi considerada um fator de risco de IU após o parto (WILSON, et al., 1984, HOJBERG et al., 1999) e, posteriormente, no período pós-menopausa (THOM, et al., 1997, BROWN et al., 1999). A maior incidência de obesidade entre as mulheres com IU está relacionada ao aumento de massa abdominal e conseqüente elevação da pressão intra-abdominal que contribui para o surgimento da IUE. A obesidade pode ser um fator que contribui para a incompetência do esfíncter uretral em mulheres que possuem predisposição para o problema (DWYER, et al., 1988).

No presente estudo, as ratas de todos os grupos ganharam peso durante o experimento, porém os animais sacrificados no 18º dia de gestação apresentaram o maior ganho de peso, já que foram sacrificadas ainda grávidas. Durante a gestação ocorre aumento considerável de peso que pode permanecer por um longo período após o parto, determinando a obesidade (GAMEIRO, 2000). Alguns autores encontraram maior prevalência de obesidade em mulheres incontinentes comparadas às continentas na mesma faixa etária (DWYER, et al., 1988, GAMEIRO, 2000, MOREIRA, 2002, BELLOTE, 2005).

Em humanos, foi verificada maior incidência de IU em múltiparas (SNOOKS et al, 1985; SMITH et al, 1989, ALLEN, et al., 1990, HALE et al, 1999), embora tal sintoma também tenha sido identificado em mulheres nulíparas (CRIST et al., 1972, FOLDSPANG, et al., 1992, BUCHSBAUM, et al., 2002). Foldspang et al. observaram que, nas mulheres com idade entre 30 e 44 anos, a IU estava associada à parturição e naquelas com idade acima de 45 anos, a IU estava associada a três ou mais partos, e assim, concluíram que a parturição é um fator que contribuiu para o aparecimento de IU (FOLDSPANG et al., 1992). Nos últimos 30 anos, vários pesquisadores avaliaram os sintomas urinários em gestantes e concluíram que múltiplas gestações e o parto vaginal são as principais causas do desenvolvimento de IU (STANTON, et al., 1980, WILSON, et al., 1984, THOM et al., 1997, THORP, et al., 1999, VAN BRUMMEN, et al ., 2007). Entretanto, outros autores não encontraram associação entre a parturição e o aparecimento da IU (BROWN et al., 1999, BUCHSBAUM et al., 2002).

A possível causa da IU em múltiparas seriam as alterações verificadas no AP durante o parto vaginal. Lesões teciduais e denervação do assoalho pélvico são fatores importantes na etiologia da IUE e parecem ser conseqüentes aos partos vaginais múltiplos e ao processo de envelhecimento da mulher (SMITH et al., 1989, FOLDSPANG et al., 1992, MOREIRA, 1999, CAMARGO, 2000, BELLOTE, 2005). A lesão decorrente do parto vaginal ocorre principalmente durante o segundo estágio do trabalho de parto devido à compressão da cabeça fetal sobre a musculatura do assoalho pélvico. Entretanto, os sintomas da IU e outras alterações do assoalho pélvico não se

tornam clinicamente evidentes até anos ou décadas após o trauma inicial do parto e, quando associados a outros fatores como a multiparidade, envelhecimento, hipoestrogenismo, cirurgias pélvicas, obesidade, tosse crônica e constipação, tendem a exacerbar os sintomas urinários (FOLDSPANG et al., 1992, MOREIRA, 1999, KUO, 2002).

Após o parto vaginal ocorre denervação parcial do assoalho pélvico; no entanto, partos com fórceps e laceração perineal não afetaram significativamente o grau de denervação do assoalho pélvico (ALLEN et al., 1990). Os mesmos autores destacaram que, em partos com lesão severa do assoalho pélvico, as gestantes evoluíram para incontinência urinária e fecal.

Vários autores (SNOOKS et al., 1985; SMITH et al., 1989; WILSON et al., 1984; HALE et al., 1999; HOJBERG et al., 1999; FARREL, et al., 2001), consideraram como causa da IUE lesões nervosas e musculares provocadas nos músculos do assoalho pélvico e esfíncter uretral; contudo, Barnick e Cardozo, ao estudarem o papel das alterações da inervação do esfíncter uretral na gênese da IUE, concluíram que a denervação e a subsequente reinervação do esfíncter uretral após trauma do AP, como ocorre durante o parto, não são as principais causas da IUE, uma vez que esse processo foi observado tanto em mulheres incontinentes quanto nas continentas (BARNICK e CARDOZO, 1993).

Gilpin et al. compararam o músculo pubococcígeo de mulheres com IUE e prolapso e de mulheres assintomáticas por meio de análise histológica e histoquímica e concluíram que as alterações observadas são

decorrentes de denervação parcial do AP (GILPIN et al., 1989). Entretanto, a integridade do AP no pós-parto imediato não exclui a possibilidade de trauma do esfíncter uretral e o aparecimento de IU e fraqueza tardia do AP (PREGAZZI et al., 2002).

Para a manutenção da continência urinária é necessária a integridade do mecanismo esfíncteriano interno e externo e o suporte adequado da bexiga, além da inervação intacta dessas estruturas. Tais mecanismos podem, todavia, ser afetados pela distensão que ocorre após o parto vaginal (BUMP, et al., 1988, MEYER et al., 1998). O parto vaginal, tanto o espontâneo quanto o instrumental, provocou hiper mobilidade do colo vesical e diminuiu significativamente o comprimento funcional e a pressão da uretra, quando comparado à cesárea ou aos dados obtidos de mulheres nulíparas (VAN GEELLEN, et al., 1982, MEYER, et al., 1998).

O papel da musculatura lisa e estriada do esfíncter uretral na continência urinária foi estudado por Fitzgerald et al. que compararam o esfíncter uretral de mulheres continentas com o de incontinentes e verificaram que as incontinentes apresentaram alterações significativas no aspecto da musculatura lisa e estriada do esfíncter uretral, sugerindo ser este um fator associado à etiopatogenia da incontinência urinária (FITZGERALD, et al., 2000).

Hale et al. verificaram diminuição da massa muscular do esfíncter uretral de mulheres incontinentes quando comparada à das continentas (HALE et al., 1999). No presente experimento avaliaram-se os

pesos uretrais dos animais, nas diferentes fases do ciclo gravídico-puerperal, e não foi observada variação estatística significativa do peso uretral, durante todo o período de estudo, quando comparado ao do grupo controle. Estes achados indicam que não houve aumento da massa uretral no decorrer da prenhez ou nos dois períodos puerperais. Portanto, em ratas, apesar da uretra sofrer os efeitos hormonais e mecânicos da gestação e do parto, essas modificações não determinaram alterações estatísticas significantes no peso da uretra.

Quanto à função vesical, Thorp et al. verificaram, em mulheres grávidas, que a frequência urinária e o volume de urina produzido aumentaram no decorrer da gestação. Em relação à IU e, em particular à IUE, houve piora ao longo da gestação e, no puerpério, houve melhora, sem contudo, restabelecer-se a condição anterior à gravidez (THORP et al., 1999).

Hsia e Shortliffe demonstraram experimentalmente que ratas grávidas apresentaram maior complacência e capacidade vesical quando comparadas a ratas não grávidas. Os autores sugeriram que tais mudanças podem ter ocorrido devido às alterações hormonais e relaxamento da musculatura lisa do detrusor durante a gestação (HSIA e SHORTLIFFE, 1995).

Em interessante experimento, Rodriguez et al. estudaram ratas grávidas, ooforectomizadas tratadas com estrógeno, progesterona e grupos controle de ratas não prenhes e ooforectomizadas e verificaram que, quanto ao peso da bexiga, as ratas prenhes foram as que apresentaram maior peso vesical (RODRIGUEZ et al., 2004). Ainda nesse estudo, as ratas prenhes e as tratadas com progesterona apresentaram maior complacência vesical; assim

esses resultados sugerem que mudanças na dinâmica vesical, durante a prenhez, são mediadas pela progesterona, dado confirmado por outros autores que descreveram a função de relaxamento da musculatura lisa promovido pela progesterona (MIKHAIL e ANYAEBUNAM, 1995, KRISTIANSSON et al., 2001, VALADARES, 2002).

No presente estudo, contrariando os achados de Rodriguez et al., o peso das bexigas das ratas prenhes foi similar ao encontrado nos animais não prenhes e no puerpério tardio. Por outro lado, as ratas sacrificadas no 5º dia pós-parto apresentaram pesos vesicais superiores aos dos animais dos demais grupos ($p= 0,037$). A diferença poderia ser explicada pela ação de hormônios específicos responsáveis pelo mecanismo de parto os quais influenciariam a bexiga até o período avaliado.

O fechamento uretral é determinado por mecanismos intrínsecos e extrínsecos. O mecanismo intrínseco depende de vários constituintes da parede da uretra, entre os quais a tensão dos vasos sanguíneos, o colágeno e a elastina no interior da parede da uretra, o epitélio uretral, a inervação da uretra e o colo vesical. O mecanismo extrínseco ocorre pela ação dos músculos do AP na região periuretral (Koelbl, et al., 1989).

Em mulheres com relaxamento do assoalho pélvico e IUE foi verificada significativa diminuição no diâmetro e no número de fibras musculares do tipo I e II com o aumento da idade; no entanto, a parturição não foi fator que provocou mudanças morfológicas nessa musculatura (KOELBL et al., 1989). Em outros estudos, por meio de análise histológica, os autores

observaram que mulheres portadoras de IUE e prolapso apresentaram hipertrofia das fibras musculares do tipo II e aumento da proporção das fibras musculares do tipo I, e o núcleo das células apresentou-se centralizado. Tais resultados sugerem denervação acompanhada de subsequente reinervação do AP (GILPIN et al., 1989, KOELBL et al., 1989).

Após denervação de fibras musculares, pode ou não ocorrer processo de reinervação. Em mulheres com IUE observou-se, após biópsia do músculo esfíncter uretral, aumento de fibrose e diminuição de músculo estriado como consequência de denervação de longa data que não sofreu posterior reinervação (HALE et al., 1999).

Em ratas, o parto natural e a simulação de trauma de parto com balão vaginal foram responsáveis pela significativa diminuição do número de fibras musculares e aumento da concentração de fibras colágenas na camada muscular (Rocha, 2004). Embora, no estudo de Rocha, não tenha sido avaliada a espessura da camada muscular, poder-se-ia esperar diminuição da espessura dessa camada pelo aumento da concentração de colágeno infiltrado na camada de musculatura estriada, fato não observado neste estudo.

Por meio de estudos experimentais também em ratas, Lin et al. figuraram entre os primeiros autores a utilizar a simulação de trauma de parto, por meio de balão intravaginal e a observar que aproximadamente 50% das ratas, que foram submetidas a esse procedimento, desenvolveram IU com diminuição da parede muscular da uretra (LIN et al., 1998).

Damaser et al. verificaram, após distensão vaginal em ratas, que o epitélio do esfíncter uretral externo e o da região vaginal apresentaram-se de forma descontínua e os fascículos nervosos próximos do esfíncter uretral externo demonstraram lesão neurodegenerativa em decorrência da lesão sofrida. Em relação à localização de fibras nervosas, observaram menor número de fascículos nervosos na parte ventral do esfíncter uretral externo em relação ao dorsal, em ratas que sofreram distensão vaginal, e compressão do nervo pudendo (DAMASER et al., 2003). Por outro lado, Rocha encontrou diminuição significativa do número de fibras nervosas no terço médio da uretra, não notando, todavia, diferença entre a metade ventral e a dorsal das ratas estudadas (ROCHA, 2004).

Como observado anteriormente, em vários estudos clínicos e experimentais buscou-se compreender os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela incontinência urinária. No entanto, ainda permanecem controvérsias sobre o exato mecanismo responsável pela IU e os efeitos imediatos e tardios provocados pela gestação e pelos diferentes tipos de parto.

No presente estudo foram avaliados experimentalmente os efeitos do período final da prenhez e do parto na bexiga e na musculatura do esfíncter uretral de ratas. O objeto de análise histológica foi a uretra média de ratas nuligestas e nulíparas e em três fases distintas do ciclo gravídico-puerperal. Em especial, foram avaliados o diâmetro das fibras musculares e a espessura desta camada. Em relação ao diâmetro das fibras musculares estriadas observou-se que as ratas sacrificadas no 5º dia pós-parto apresentaram valores maiores quando comparadas às dos demais grupos

podendo-se justificá-lo pelas alterações hormônio-induzidas responsáveis tanto por desencadear o parto normal, quanto pelos altos níveis do hormônio ocitocina estimulador das contrações que conduzem ao parto normal. Segundo Thom et al., conquanto não se conheçam os exatos efeitos da ocitocina sobre o trato urinário inferior, a administração de ocitocina durante o trabalho de parto aumentou o risco de IU, provavelmente devido aos efeitos mecânicos provocados nas estruturas periuretrais (THOM, et al., 1997).

A capacidade de força de um músculo está diretamente relacionada à área de secção transversa da fibra muscular, e quanto maior o diâmetro, maior a força muscular. O diâmetro das fibras musculares interfere no volume muscular e esse parâmetro pode ser utilizado como medida para análise do trofismo. Além disso, sabe-se que exercícios específicos são capazes de aumentar o tamanho das fibras musculares, levando à hipertrofia (KISNER E COLBY, 1998, CARVALHO, 2001).

Neste estudo o diâmetro das fibras musculares nos diferentes grupos demonstrou, conforme descrito, maior diâmetro nas ratas sacrificadas no 5º dia pós-parto permitindo concluir que estas alterações foram determinadas pelas modificações gravídicas em seu período final, com o preparo das estruturas musculares e fasciais para o nascimento dos filhotes e também por alterações hormonais responsáveis pelo parto. Posto que não tenha sido possível demonstrar diferença estatística, verificou-se tendência ao aumento do diâmetro das fibras das ratas no 18º dia de gestação em relação às ratas nulíparas e nuligestas, aumento efetivo no 5º dia pós-gestação e tendência à recuperação das medidas iniciais no 15º pós parto.

Por meio de estudo experimental em ratas, Kuo verificou que o trauma vaginal único induzido pelo balão vaginal resultou em lesões significativas da fáscia endopélvica e músculo do esfíncter uretral sendo elas as responsáveis pela IU severa observada após o parto. As maiores mudanças encontradas foram a distensão do músculo uretral e lesões na inervação, e ainda que a estrutura periuretral possa ser reparada após trauma vaginal induzido, seja único ou múltiplo, o mecanismo intrínseco da continência permanece lesado (KUO, 2002). Neste estudo não foram observadas alterações sugestivas de lesões da musculatura estriada do esfíncter uretral, após o parto vaginal espontâneo, pois não houve alterações na espessura dessa camada entre os diferentes grupos estudados.

A camada muscular da uretra apresenta maior espessura na região dorsal comparada à ventral sendo acompanhada de maior número de fibras nervosas nessa região. Entretanto, após lesão provocada pelo parto e conseqüentes alterações neurodegenerativas pode ocorrer diminuição da força de fechamento uretral. Outro fator que influencia a função neuromuscular da uretra é o envelhecimento, que provoca diminuição da densidade e do número de fibras musculares do esfíncter uretral (CARLILE, et al., 1988, PERUCCHINI, et al., 2002, DAMASER, et al., 2003). No presente estudo realizado em condições de parto normal, sem traumatismo artificial, a despeito de eventuais alterações decorrentes das lesões neuromusculares provocadas pelo parto, não houve diferença estatística significativa quanto à espessura da camada muscular nas regiões com maior e menor espessura entre os diferentes grupos avaliados.

Durante o período gravídico ocorrem mudanças hormonais significativas, responsáveis por desencadear modificações anatômicas e fisiológicas em todos os sistemas do organismo. Entretanto, especificamente durante o período gestacional final, não foram identificadas modificações da camada muscular da uretra média. Alguns autores observaram, decorrentes do parto, alterações histomorfométricas das fibras musculares da uretra de ratas. Porém, convém ressaltar que, em vários dos trabalhos citados anteriormente, houve dilatação forçada do canal vaginal com o intuito de potencializar o traumatismo uretral e da musculatura do assoalho pélvico. Neste trabalho, todo o processo do parto foi natural, sem interferência do pesquisador e, nessas condições, foram identificadas alterações, apenas logo após o parto, as quais incluíram o aumento do diâmetro das fibras musculares e do peso da bexiga.



7. Conclusões

Os resultados permitem concluir que:

1) Em ratas, a despeito das modificações gestacionais decorrentes da prenhez e do trauma induzido pelo parto vaginal, não houve alteração do peso uretral e da espessura da camada muscular estriada da uretra média.

2) Porém, houve elevação dos pesos vesicais no puerpério precoce;

3) As mudanças anatômicas e fisiológicas decorrentes da gestação e do parto provocaram aumento do diâmetro das fibras musculares estriadas no período recente do pós-parto.



8. Resuma

A incontinência urinária feminina é um problema de saúde pública em razão de sua prevalência e impacto sobre a qualidade de vida da mulher. A gestação e o parto são considerados importantes na etiopatogenia da IU e a uretra e seus componentes, em especial sua musculatura, são fundamentais para o processo de continência. O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência da prenhez e do parto sobre o peso da bexiga, da uretra e diâmetro das fibras musculares e espessura da camada muscular estriada da uretra média de ratas. Foram estudadas 41 ratas divididas em quatro grupos: grupo 1 (n=08) – ratas nuligestas e nulíparas que constituíram o grupo controle; grupo 2 (n=11) – ratas sacrificadas no 18º dia de prenhez; grupo 3 (n=11) – ratas sacrificadas no 5º dia de pós-parto; grupo 4 (n=11) – ratas sacrificadas no 15º dia de pós-parto. As ratas foram acasaladas, e os animais com confirmação da prenhez constituíram o grupo de estudo e os demais, o grupo controle, e no período determinado os animais foram sacrificados. Antes do sacrifício os pesos dos animais foram mensurados e, após o sacrifício, a bexiga e a uretra foram retiradas e seus pesos, obtidos por meio de uma balança de precisão. As lâminas foram coradas pela técnica da hematoxilina-eosina e foi efetuada análise histomorfométrica para avaliação do diâmetro das fibras musculares esqueléticas e da espessura da camada dessa musculatura na região média do esfíncter da uretra. As ratas sacrificadas no 18º dia de prenhez apresentaram peso relativo superior ao das ratas dos demais grupos ($p = 0,001$). Os animais do grupo 3, sacrificados no 5º dia pós-parto apresentaram peso da bexiga e diâmetros das fibras musculares da uretra média superiores aos das ratas dos demais grupos ($p = 0,037$ e $p = 0,027$, respectivamente). A espessura da

camada muscular da uretra apresentou comportamento similar em todos os grupos estudados ($p>0,05$). Portanto, as mudanças anatômicas e fisiológicas decorrentes da prenhez e do trauma induzido pelo parto não provocaram alterações expressivas na camada muscular da uretra média, exceto o aumento do diâmetro das fibras musculares no período recente do pós-parto.

Palavras-chave: incontinência urinária, prenhez, parto, bexiga, uretra, fibras musculares



9. *Abstract*

The female urinary incontinence (UI) is a problem of public health in reason on its prevalence and impact about woman's quality of life. The pregnancy and the partum are considered important factors on ethiopathogeny of UI and the urethra and its components, specially the musculature, are fundamental to the process of continence. The objective of this study was to evaluate the influence of pregnancy and the partum on weight of bladder, urethra and diameter of muscle fibers and mean thickness striate muscle matter of female rats. 41 female rats were studied divided into four groups: group 1 (n=08) – nuligestas and nulliparous rats which composed the control group; group 2 (n=11) – rats sacrificed on 18th day of pregnancy; group 3 (n=11) – rats sacrificed on 5th day post partum; group 4 (n=11) – rats sacrificed on 15th day post partum. The female rats were co upled, and the animals with pregnancy confirmed constituted the study group and the others the control group, and on determinate period the animals were sacrificed. Before the sacrifice the weight of animals were measured and, after the sacrifice, the bladder and urethra were removed with its weights obtained by a balance of precision. The sheets were flushing with the technique hematoxylin-eosin and was effectuated the analysis hystomorfometric to evaluation of diameter of skeletal muscular fibers and of thickness of matter of this musculature on mean region of urethra sphincter. The female rate sacrificed on 18th day of pregnancy showed relative weight superior to the rats of other groups (p=0.001). The animals of group 3, sacrificed on 5th day post partum, showed weight of bladder and diameter of muscle fibers of mean urethra superior to the rats of other groups (p=0.037 and p=0.027, respectively). The thickness of urethra muscle matter showed similar

parameters in all groups ($p>0.05$). Therefore the anatomic and physiologic changes due to pregnancy and the trauma induced on partum did not provoke relevant changes on urethra mean muscle matter, except on increase of diameter of muscle fibers on immediate period post partum.

Key words: urinary incontinence, pregnancy, partum, bladder, urethra, muscular fibers



10. Referências Bibliográficas

ABRAMS, P.; CARDOZO, L.; FALL, M.; GRIFFITHS, D.; ROSIER, P.; ULMSTEN, U., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. **Neurourol. Urodyn.**, v.21, p. 167-178, 2002.

ALLEN, R.E.; HOSKER, G.L.; SMITH, A.R.B.; WARREL, D.W. Pelvic floor damage and childbirth: a neurophysiological study. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.97, p. 770-779, 1990.

BAKIRCIOGLU, M.E.; SIEVERT, K.D.; LAU, A.; LIN, C.S.; LUE, T.F. The effect of pregnancy and delivery on the function and ultrastructure of the rat bladder and urethra. **BJU Int.**, v.85, p. 350-61, 2000.

BANCROFT, J.D.; STEVENS, A. **Theory and practice of histological techniques**. 3^a ed. Churchill Livingstone, 1990. p. 81-92.

BARBOSA, A.M.P. **Efeito da via de parto na força muscular do assoalho pélvico, em primíparas**. 2004. 68f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

BARNICK, C.G.W.; CARDOZO, L.D. Denervation and re-innervation of the urethral sphincter in the aetiology of genuine stress incontinence: an electromyographic study. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.100, p.750-53, 1993.

BEJI, N.K.; YALÇIN, Ö; ERKAN, H.A. The effect of pelvic floor training on sexual function. **Nurs. Stand.**, v.19, p.33-36, 2002.

BELLOTE, G.M.H. **Incontinência urinária: prevalência e impacto sobre a qualidade de vida da mulher.** 2005. 115f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

BHATIA, N.N.; OSTERGARD, D.R. Urodynamics in women with stress incontinence. **Obstet. Gynecol.**, v.60, p.552-59, 1982.

BO, K.; TALSETH, T.; HOLME, I. Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. **BMJ.**, v.318, p.487-93, 1999.

BROWN, J.S.; GRADY, D.; OUSLANDER, J.G.; HERZOG, A.R.; VARNER, R.E.; POSNER, S.F. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. **Obstet. Gynecol.**, v.94, p.66-70, 1999.

BUCHSBAUM, G.M.; CHIN, M.; GLANTZ, C.; GUZICK, D. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in a cohort of nuns. **Obstet. Gynecol.**, v.100, p.226-229, 2002.

BUMP, R.C.; FRIEDMAN, C.I.; COPELAND JR., N.E. Non-neuromuscular determinants of intraluminal urethral pressure in the female baboon: relative importance of vascular and nonvascular factors. **J. Urol.**, v.139, p.162-64, 1988.

CAMARGO, A.L.M. **Cinesioterapia do assoalho pélvico em mulheres com incontinência urinária de esforço**. 2000. 72. Dissertação (Mestrado em Reabilitação) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo.

CARLILE, A.; DAVIES, I.; RIGBY A.; BROCKLEHURST, J.C. Age changes in the human female urethra: A morphometric study. **J. Urol.**, v. 139, p. 532-35, 1988.

CARVALHO, C.M.M. **Efeitos da imobilização e do exercício físico em algumas propriedades mecânicas do músculo esquelético**. 2001. 73f. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia Interunidades) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

CHALIHA, C.; STANTON, S.L. Urological problems in pregnancy. **Br. J. Urol.**, v. 89, p. 469-76, 2002.

CHIARELLI, P.; COCKBUN, J. Promoting urinary continence in women after delivery: randomised controlled trial. **BMJ.**, v. 324, p. 1241-43, 2002.

CIOFU, C.; HAAB, F., Mecanismos da continência urinária feminina. In: AMARO, J.L., HADDAD, J.M., TRINDADE, J.C.S. RIBEIRO, R.M., Reabilitação do assoalho pélvico nas disfunções urinárias e anorretais. São Paulo: Segmento Farma; 2005. p. 25-31.

COSTA NETO, P.L.O., Estatística. Edgard Blücher, 2002.

CRIST, T.; SHINGLETON, H.M.; GARY, G.K. Stress incontinence and the nulliparous patient. **Obstet. Gynecol.**, v.1, p.13-17, 1972.

CRITCHLEY, H.; DIXON, J.S.; GOSLING, J.A., Comparative study of the peri-urethral and peri-anal parts of the human levator ani muscle. **Urol. Int.**, v. 35, p.226-32, 1980.

DAMASER, M.S.; BROXTON-KING, C.; FERGUSON, C.; KIM, F.J.; KERNS, J.M. Functional and neuroanatomical effects of vaginal distention and pudendal nerve crush in the female rat. **J. Urol.**, v. 170, p. 1027 – 31, 2003.

DELANCEY, J.O.L. Structural support of the urethra as it to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.170, p.1713 -20, 1994.

DELANCEY, J.O.L., Structural aspects of the extrinsic continence mechanism. **Obstet. Gynecol.**, v.72, p.296-01, 1988.

DI STEFANO, M.; CASERTA, D.; MARCI, R.; MOSCARINI, M. Incontinenza urinaria in gravidanza e prevenzione delle complicazioni perineali del parto.

Minerva Ginecol., v.52, p.307-11, 2000.

DWYER, P.L.; LEE, E.T.C.; HAY, D.M. Obesity and urinary incontinence in women. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.95, p.91-96, 1988.

EFTEKHAR, T.; HAJIBARATALI, B.; RAMEZANZADEH, F.; SHARIAT, M., Postpartum evaluation of stress urinary incontinence among primiparas. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, v.94, p.114-18, 2006.

FALCONER, C.; EKMAN, G.; MALMSTRÖM, A.; ULMSTEN, U. Decresed collagen synthesis in stress-incontinent women. **Obstet. Gynecol.**, v. 84, p.583-586, 1994.

FALCONER, C.; EKMAN, G.; MALMSTRÖM, A.; ULMSTEN, U. Decresed collagen synthesis in stress-incontinent women. **Obstet. Gynecol.**, v. 84, p.583-586, 1994.

FARREL, S.A.; ALLEN, V.M.; BASKETT, T.F. Parturition and urinary incontinence in primiparas. **Obstet. Gynecol.**, v. 97, p.350-356, 2001.

FITZGERALD, M.P.; MOLLENHAUER, J.; HALE, D.S.; BENSON, J.T.; BRUBAKER, L. Urethral collagen morphologic characteristics among women with genuine stress incontinence. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 182, p. 1565-1574, 2000.

FLEISCHMANN, N.; CHRIST, G.; SCLAFANI, T.; MELMAN, A., The effect of ovariectomy and long-term estrogen replacement on bladder structure and function in the rat. **J. Urol.**, v. 168, p. 1265-68, 2002.

FOLDSPANG, A.; MOMMSEN, S.; DJURHUUS, J.C. Prevalent urinary incontinence as a correlate of pregnancy, vaginal childbirth and obstetric techniques. **Am. J. Public Health**, v.89, p.209-212, 1999.

FOLDSPANG, A.; MOMMSEN, S.; LAM, G.W.; ELVING, L. Parity as a correlate of adult female urinary incontinence prevalence. **J. Epidemiol. Commun. Health**, v.46, p.595-600, 1992.

FRANCHI, M.; CIOLLI, P.; GRECO, E.; PISERÀ, A.; RUSSO, R. Quale ruolo dei corsi di preparazione al parto nella prevenzione dell'insorgenza delle alterazioni della statica pelvica e dei disturbi della continenza urinaria. **Minerva Ginecol.**, v. 51, p. 135-38, 1999.

GAMEIRO, M.O.O. **Eletroestimulação endovaginal e cinesioterapia no tratamento da incontinência urinária feminina**. 2000. 103. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

GÉO, M.S.; LIMA, R.S.B.C., Assoalho pélvico. In: OLIVEIRA, H.C., LEMGRUBER, I. **Tratado de Ginecologia Febrasgo**. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p. 804-09.

GILPIN, S.; GOSLING J.A.; SMITH., A.R.B.; WARREL, D.W., The pathogenesis of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. A histological and histochemical study. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.96, p.15-23, 1989.

GROSSE D.; SENGLER, J. **Reeducação perineal**. São Paulo: Manole; 2002.

HADDAD, J.M.; PACETTA, A.M.; NETO, M.J.; RIBEIRO, R.M., Prolapso genital e incontinência urinária de esforço. In: OLIVEIRA, H.C., LEMGRUBER, I. **Tratado de Ginecologia Febrasgo**. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 880-86.

HALE, D.S.; BENSON, T.; BRUBAKER, L.; HEIDKAMP, M.C.; RUSSEL, B. Histologic analysis of needle biopsy of urethral sphincter from women with normal and stress incontinence with comparasion of electromyographic findings. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 180, p.342-48, 1999.

HANDA, V.L.; HARRIS, T.A.; OSTERGARD, D.R. Protecting the pelvic floor: obstetric management to prevent incontinence and pelvic organ prolapse. **Obstet. Gynecol.**, v.88, p.470-78, 1996.

HOJBERG, K-E.; SALVIG, J.D.; WINSLOW, N.A.; LOSE, G.; SECHER, N.J. Urinary incontinence: prevalence and risk factors at 16 weeks if gestation. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 106, p.842-850, 1999.

HSIA, T-Y.; SHORTLIFFE, L.M.D. The effect of pregnancy on rat urinary tract dynamics. **J. Urol.**, v. 154, p. 684-669, 1995.

IOSIF, C.S.; INGEMARSSON, I.; ULMSTEN. U. Urodynamic studies in normal pregnancy and in puerperium. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 137, p. 696-700, 1981.

KEGEL, A. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 56, p. 238-48, 1948.

KENTON, K.; BRUBAKER, L. Relationship between levator ani contraction and motor unit activation in the urethral sphincter. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.187, p.403-6, 2002.

KISNER, C.; COLBY, L.A. **Exercícios terapêuticos: fundamentos e técnicas.** 3ª ed. São Paulo: Manole, 1998.

KOELBL, H.; STRASSEGER, H.; RISS, P.A.; GRUBER, H. Morphologic and functional aspects of pelvic floor muscles in patients with pelvic relaxation and genuine stress incontinence. **Obstet. Gynecol.**, v.74, p.789-5, 1989.

KOSMISKAS, J.V.; GIRÃO, M.J.B.C.; SARTORI, M.G.F.; BARACAT, E.C., LIMA, G.R. Análise dos vasos do trato urinário inferior de ratas durante e após a prenhez. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.24, p. 227-31, 2002.

KOSMISKAS, J.V.C. **Análise qualitativa dos vasos peri-uretrais, da junção vésico-uretral e da bexiga de ratas durante e após a prenhez.** 2001. 56f. Tese (Mestrado em Ginecologia) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo

KRISTIANSSON, P.; SAMUELSSON, E.; BO, V.S.; KURT, S. Reproductive hormones and stress urinary incontinence in pregnancy. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v.80, p. 1125-1130, 2001.

KUO, H-C. Effects of vaginal trauma and oophorectomy on the continence mechanism in rats. **Urol. Int.**, v.69, p. 36-41, 2002.

LANDON, C.R.; CROFTS, C.E.; SMITH, A.R., TROWBRIDGE, E.A., Mechanical properties of fascia during pregnancy: a possible factor in the development of stress incontinence of urine. **Contemp. Rev. Obstet. Gynaecol.** v.2, p. 40 – 46, 1990.

LIN, A.S.; CARRIER, S.; MORGAN D.M.; LUE, T.F., Effect of simulated birth trauma on the urinary continence mechanism in the rat. **Urology**, v.52, p. 143 - 51, 1998.

MACIEL, A.M., Incontinência urinária. In: Freitas, E.V., Py, L., Neri, A.L., Cançado, F.A.X., GORZONI, M.L., ROCHA, S.M., **Tratado de geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.635 – 44.

MADEIRO, A.P. **Análise quantitativa dos vasos, do epitélio, do colágeno e das fibras musculares da bexiga e da uretra de ratas adultas castradas, antes e durante terapia com androgênios e/ou estrogênios**. 2000. 90f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo.

MARCONDES, F.K.; BIANCHI, F.J.; TANNO, A.P. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. **Braz. J. Biol.**, v. 62, p.609-14, 2002.

MEYER, S.; HOHLFELD, P.; ACHTARI, C.; GRANDI, P. Pelvic floor education after vaginal delivery. **Obstet. Gynecol.**, v.97, p.673-77, 2001.

MEYER, S.; SCHREYER, A.; DE GRANDI, P.; HOHLFELD, P., The effect of birth on urinary continence mechanism and other pelvic-floor characteristics. **Obstet. Gynecol.**, v. 92, p.613-618, 1998.

MIKHAIL, M.S.; ANYAEGBUNAM, A. Lower urinary tract dysfunction in pregnancy: a review. **Obstet. Gynecol. Surv.**, v. 50, p. 675-83, 1995.

MITRANO, P. Fisiopatologia e classificação da incontinência urinária. In: MORENO, A.L., **Fisioterapia em Uroginecologia**. São Paulo: Manole, 2004. p.29-37.

MOREIRA, E.C.H. **Exercícios perineais supervisionados e cone vaginal no tratamento da incontinência urinária feminina**. 2002. 126f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

MOREIRA, E.C.H. **Valor da avaliação objetiva e subjetiva no diagnóstico da incontinência urinária feminina: correlação com a força muscular do assoalho pélvico.**, 1999. 124f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu

MORENO, A.L.; DINIS, M. Incontinência urinária na gestação. In: MORENO, A.L., Fisioterapia em uroginecologia. São Paulo; Manole, 2004. p. 151-161.

MORKVED, S.; BO, K., Effect of postpartum pelvic floor muscle training in prevention and treatment of urinary incontinence: a one-year follow up. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.107, p.1022-28, 2000.

MORKVED, S.; BO, K., Prevalence of urinary incontinence during pregnancy and postpartum. **Int. Urogynecol. J.**, v.10, p.394-8, 1999.

NETTER, F.H. **Atlas Interativo de Anatomia**. Porto Alegre: Artmed, 1999. CD-Room.

NORTON, P.A. Pelvic floor disorders: the role of fascia and ligaments. **Clin Obstet. Gynecol.**, v.36, p.926-38, 1993.

ORNELAS, F.A., **Efeitos da eletroestimulação endovaginal associada à contração perineal ativa na musculatura do assoalho pélvico de mulheres continentemente**. 2004. 95f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

PERUCCHINI, D.; DELANCEY, J.O.L.; ASHTON-MILLER, J.A.; PESCHERS, U.; TRIPTI, K. Age effects on urethral striated muscle: I. Changes in number and diameter of striated muscle fibers in the ventral urethra. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.186, p.351 -355, 2002.

PESCHERS, U.M.; SCHAER, G.N.; DELANCEY, J.O.L.; SCHUESSLER, B. Levator ani function before and after childbirth. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.104, p.1004-08, 1997.

POLDEN, M.; MANTLE, J. **Fisioterapia em ginecologia e obstetrícia**. 2ª ed., São Paulo: Santos, 2000.

PREGAZZI, R.; SARTORE, A.; BORTOLI, P.; GRIMALDI, E.; RICCI, G.; GUASCHINO, S. Immediate postpartum perineal examination as a predictor of puerperal pelvic floor dysfunction. **Obstet. Gynecol.**, v. 99, p.581-584, 2002.

REILLY, E.T.C.; FREEMAN, R.M.; WATERFIELD, M.R.; WATERFIELD, A.E.; STEGGLES, P.; PEDLAR, F. Prevention of pospartum stress incontinence in primigravidae with increased bladder neck mobility: a randomised controlled trial of antenatal pelvic floor exercises. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.109, p.68-76, 2002.

REIS, A.B.; BARROTE, D.; SOUZA, E.L.B.L.; NETO, J.M. Anatomia feminina. In: BARACHO E. **Fisioterapia aplicada à obstetrícia**: aspectos de ginecologia e neonatologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. p. 1-18.

ROCHA, L.C.A.; FRAGA, R., Anatomia do assoalho pélvico. In: AMARO, J.L., HADDAD, J.M., TRINDADE, J.C.S. RIBEIRO, R.M. **Reabilitação do assoalho pélvico nas disfunções urinárias e anorretais**. São Paulo: Segmento Farma, 2005. p. 19-24.

ROCHA, M.A. **Estudo histomorfométrico e imunohistoquímico da uretra de ratas adultas após diferentes formas de parto.** 2004. 63f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo.

ROCHA, M.A. **Avaliação do epitélio, dos vasos, do colágeno e das fibras musculares da bexiga e da uretra de ratas adultas segundo o tempo decorrido entre a castração e o início da reposição hormonal.** 2001. 83f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia) – Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo.

RODRÌGUEZ, L.V.; WANG, B.; SHORTLIFFE, L. Structural changes in the bladder walls of pregnant and hormone-treated rats: correlation with bladder dynamics. **BJU Int.**, v.94, p. 1366-72, 2004.

ROMEM, Y.; MASAKI, D.I.; ARTAL, R., Ajustes fisiológicos e endocrinológicos à gravidez. In: ARTAL, R., WISWELL, R.A., DRINKWATER, B.L. **O exercício na gravidez.** 2ª ed. São Paulo: Manole, 1999. p. 9-29.

SAMUELSSON, E.; ARNE, V.; KURT, S.. Determinants of urinary incontinence in a population of young and middle-aged women. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v.79, p.208-15, 2000.

SMITH, A.R.B.; HOSKER, G.L.; WARRELL, D.W., The role of partial denervation of the pelvic floor in the etiology of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. A neurophysiological study. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.96, p.24-8, 1989.

SNOOKS, S.J.; BADENOCH, D.F.; TIPFAFT, R.C.; SWASH, M. Perineal nerve damage in genuine stress urinary incontinence. *Br. J. Urol.*, v.57, p.422-26, 1985.

SOTTNER, O.; ZAHUMENSKY, J.; KRČMAR, M.; BRTNICKA, H.; KOLARIK, D.; DRIAK, D., Urinary incontinence in a group of primiparous women in the Czech Republic. ***Gynecol. Obstet. Invest.***, v.62, p.33-7, 2006.

STANTON, S.L.; KERR-WILSON, R.; HARRIS, V.G. The incidence of urological symptoms in normal pregnancy. ***Br. J. Obstet. Gynaecol.***, v. 87, p. 897-00, 1980.

THOM, D.H.; VAN DEN EEDEN, S.K.; BROWN, J.S. Evaluation of parturition and other reproductive variables as risk factors for urinary incontinence in later life. ***Obstet. Gynecol.***, v. 90, p.983-89, 1997.

THOMASON, A.D.; MILLER, J.M.; DELANCEY, J.O.L. Urinary incontinence symptoms during and after pregnancy in continent and incontinent primiparas. ***Int. Urogynecol. J.***, v. 18, p. 147-51, 2007.

THORP JR, J.M.; NORTON, P.A.; WALL, L.; KULLER, J.A.; EUCKER, B.; WELLS, E. Urinary incontinence in pregnancy and the puerperium: A prospective study. ***Am. J. Obstet. Gynecol.***, v. 181, p. 266-273, 1999.

VALADARES, J.D. Adaptações fisiológicas da gestação. In: BARACHO, E., **Fisioterapia aplicada à obstetrícia: aspectos de ginecologia e neonatologia.** 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. p. 19-32.

VAN BRUMMEN, H.J.; BRUINSE, H.W.; VAN DE POL, G.; HEINTZ, A.P.M.; VAN DER VAART, C.H. The effect of vaginal and cesarean delivery on lower urinary tract symptoms: what makes the difference? **Int. Urogynecol. J.**, v. 18, p. 133-39, 2007.

VAN GEELEN, J.M.; LEMMENS, W.A.J.G.; ESKES, T.K.A.B.; MARTIN, C.B.Jr. The urethral pressure profile in pregnancy and after delivery in healthy nulliparous women. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 144, p. 636 – 49, 1982.

VIKTRUP, L.; RORTVEIT, G.; LOSE, G. Risk of stress urinary incontinence twelve years after the first pregnancy and delivery. **Obstet. Gynecol.**, v. 108, p. 248-54, 2006.

VIKTRUP, L.; LOSE, G. The risk of stress incontinence 5 years after first delivery. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 185, p.82-87, 2001.

VIKTRUP, L.; LOSE, G.; ROLFF, M.; BARFOEDK. The symptom of stress incontinence caused by pregnancy or delivery in primiparas. **Obstet. Gynecol.**, v. 79, p. 945-9, 1992.

WALL, L.L. The muscles of the pelvic floor. **Clin. Obstet. Gynecol.**, v. 36, p.910-25, 1993.

WEI, J.; RAZ, S.; YOUNG, G.P.H. Fisiopatologia da incontinência urinária de esforço. In: OLIVEIRA, H.C., LEMGRUBER, I. Tratado de Ginecologia Febrasgo. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p. 866-70.

WILSON, P.; BARKER, G.; BARNARD, R.; SIDDLE, N. Steroid receptors in the female lower urinary tract. *Urol. Int.*, v. 39, p. 5-8, 1984.

An anatomical illustration of a cross-section of a plant stem. The central pith is a large, light-colored, roughly circular area. Surrounding it is a vascular cambium, which has produced secondary xylem (inner) and secondary phloem (outer). The secondary xylem shows growth rings. The secondary phloem is divided into primary and secondary phloem. The outermost layer is the cortex, which contains various cells and structures. The word "Anexas" is written in a cursive font in the center of the pith.

Anexas

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.

CEP: 18.618-970

Fone/Fax: (0xx14) 6802-6143

e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

Instituída na Faculdade de Medicina através da Portaria do Diretor nº 30 de 26/04/99



Comissão de Ética em Experimentação Animal

CERTIFICADO

CERTIFICAMOS que o Protocolo n.º 513 sobre o projeto de pesquisa intitulado “Análise das fibras de contração rápida e lenta do esfíncter uretral de ratos durante e após prenhez”, sob a responsabilidade do **Prof. Dr. Aparecido Donizetti Agostinho** e **Fernanda Cristiane de Melo**, esta de acordo com os **Princípios Éticos na Experimentação Animal** adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), com a ressalva de que os ratos são provenientes de biotério convencional sem condições de emitir Atestado de Sanidade.

Projeto de Pesquisa Aprovado 17/11/2005

Profª Drª Norma Sueli P. Modolo
Presidente da CEEA

Alberto Santos Capelluppi
Secretário da CEEA

Anexo 2 – Justificativa de Alteração no Título do Projeto de Pesquisa

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
 CÂMPUS DE BOTUCATU
 FACULDADE DE MEDICINA
 Seção de Pós-Graduação

Fls.
 Proc.
 Rub.

BOTUCATU, SP - RUBIÃO JÚNIOR - CEP 18618-970 - PABX (0xx14) 3811-6022

JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA

Declaramos que o Projeto de Pesquisa “Análise das fibras de contração rápida e lenta do esfíncter uretral de ratas durante e após a prenhez”, aprovado pelo CEP em 17 / 11 / 2005, teve seu título alterado para “ Influência da prenhez e do parto sobre a uretra: estudo experimental em ratas”, sem nenhuma alteração no seu conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.

A presente alteração foi efetuada somente para adequação do título da Dissertação de Mestrado.

Botucatu, 07 / 08 / 2007.

Nome/Assinatura do(a) aluno(a) *Fernanda Cristiane de Melo* *Fernanda*

Nome/Assinatura do(a) orientador (a) *Aparecido Donizeti Agostinho* *[Assinatura]*

Programa de Pós Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

